

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 892 047 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
20.01.1999 Patentblatt 1999/03

(51) Int. Cl.⁶: **C12N 15/12**, **C07K 14/47**,
A61K 48/00, **G01N 33/50**

(21) Anmeldenummer: **98112470.4**

(22) Anmeldetag: **06.07.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**

Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **09.07.1997 DE 19729211**
11.02.1998 DE 19805371

(71) Anmelder:

Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:

- **Fleckenstein, Bernhard, Prof. Dr.**
91369 Wlesenthau (DE)
- **Ensser, Armin, Dr.**
90419 Nürnberg (DE)

(54) **Humanes und murines Semaphorin L**

(57) **Humanes Semaphorin L(H-SemaL) und korrespondierende Semaphorine in anderen Spezies.**

Gegenstand der Erfindung sind neuen Semaphorine, die sich durch eine besondere Domänenstruktur auszeichnen und deren Derivate, Nukleinsäuren (DNA, RNA, cDNA), die für diese Semaphorine kodieren und deren Derivate sowie die Verwendung derselben.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Semaphorine mit einer neuen, bisher nicht bekannten und nicht zu erwartenden Domänenstruktur, denen eine biochemische Funktion im Immunsystem zukommt (immunmodulierende Semaphorine). Die erfindungsgemäßen Semaphorine werden als Semaphorine vom Typ L (SemaL) bezeichnet. Sie enthalten ein N-terminales Signalpeptid, eine charakteristische Sema-Domäne und im C-terminalen Bereich des Proteins eine Immunoglobulin-ähnliche Domäne und eine hydrophobe Domäne, die eine potentielle Transmembrandomäne darstellt.

EP 0 892 047 A2

Beschreibung

Humanes Semaphorin L (H-SemaL) und korrespondierende Semaphorine in anderen Spezies.

5 Gegenstand der Erfindung sind neue Semaphorine, die sich durch eine besondere Domänenstruktur auszeichnen und deren Derivate, Nukleinsäuren (DNA, RNA, cDNA), die für diese Semaphorine kodieren und deren Derivate sowie die Herstellung und Verwendung derselben.

Semaphorine wurden erstmals von Koldokin (Kolodkin et al. (1993) Cell 75:1389-1399) als Mitglieder einer konservierten Genfamilie beschrieben.

Inzwischen wurden die Gene bzw. Teile der Gene weiterer Semaphorine kloniert und teilweise charakterisiert. Bisher waren insgesamt 5 humane (H-Sema III, H-Sema V, H-Sema IV, H-SemaB und H-SemaE) (Koldokin et al. (1993); Roche et al. (1996) Onkogene 12:1289-1297; Sekido et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4120-4125; Xiang et al. (1996) Genomics 32:39-48; Hall et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:11780-11785; Yamada et al. (1997) (GenBank Zuordnungs-Nr. AB000220)), 8 murine (Gene der Maus; M-Sema A bis M-SemaH) (Püschel et al. (1995) Neuron 14:941-948; Messerschmidt et al. (1995) Neuron 14:949-959; Inigaki et al. (1995) FEBS Letters 370:269-272; Adams et al. (1996) Mech. Dev. 57:33-45; Christensen et al. (1996) (Genbank Zuordnungs-Nr. Z80941, Z93948)), 5 galline (Huhn) (Collapsin-1 bis -5) (Luo et al. (1993); Luo et al. (1995) Neuron 14:1131-1140), und Gene von Ratte (R-Sema III) (Giger et al. (1996) J. Comp. Neurol. 375:378-392), Zebrafisch, Insekten (Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*: D-Sema I und D-Sema II), Käfer (*Tribolium confusum*: T-Sema I), Grasshüpfer (*Schistocerca americana*: G-Sema I)) (Kolodkin et al. (1993)), und Nematoden (*C.elegans*: Ce-Sema) (Roy et al. (1994) (GenBank Zuordnungs-Nr. U15667)) bekannt. Weiterhin besitzen zwei Poxviren (*Vaccinia* (ORF-A39) und *Variola* (ORFA39-homolog)) (Kolodkin et al. (1993)) sowie der Alcelaphine Herpesvirus Typ 1 (AHV-1) (AHV-Sema) (Ensser und Fleckenstein (1995) Gen. Virol. 76:1063-1067) zu Semaphorinen homologe Gene.

Einen Überblick über die bisher identifizierten Semaphorine in verschiedenen Spezies gibt Tabelle 1. In Tabelle 1 sind die Namen der Semaphorine (Spalte 1), die verwendeten Synonyme (Spalte 2), die Spezies aus der das jeweilige Semaphorin isoliert wurde (Spalte 3) sowie, soweit bekannt, Daten zur Domänenstruktur des kodierten Proteins und zur chromosomalen Lokalisation (Spalte 4 in Tabelle 1), die Zuordnungsnummer unter der die Sequenz des Gens in Gendatenbanken, z.B. in einer EST (expressed sequence tags) Datenbank, EMBL (European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg) oder NCBI (National Center for Biotechnology Information, Maryland, USA) gespeichert ist und die entsprechende Referenz unter der diese Daten publiziert wurden (Spalte 5 in Tabelle 1), angegeben.

Alle Genprodukte (kodierte Semaphorine) der bisher bekannten Semaphorin Gene weisen ein N-terminales Signalpeptid auf, an dessen C-terminalem Ende sich eine charakteristische Sema-Domäne mit einer Länge von etwa 450 bis 500 Aminosäuren befindet. Innerhalb der Sema-Domäne finden sich stark konservierte Aminosäuremotive und eine Anzahl hochkonservierter Cysteinreste. Die Genprodukte (Semaphorine) unterscheiden sich in den auf die Sema-Domäne folgenden C-terminalen Sequenzen, die aus einer oder mehreren Domänen aufgebaut sind. Sie weisen beispielsweise in diesen C-terminalen Aminosäuresequenzen Transmembrandomänen (TM), Immunoglobulin-ähnliche Domänen (Ig) (konstanter Teil des Immunoglobulins), zytoplasmatische Sequenzen (CP), Prozessierungssignale (P) (beispielsweise mit der Konsensussequenz (RXR), wobei R für die Aminosäure Arginin und X für eine beliebige Aminosäure steht) und/oder hydrophile C-Termini (HPC) auf. Auf der Basis der unterschiedlichen Domänenstruktur im C-Terminus lassen sich die bisher bekannten Semaphorine in 5 verschiedene Untergruppen einteilen (I bis V):

- | | | |
|------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| I | | Sezerniert, ohne weitere Domäne (z.B. ORF-A49) |
| II | Ig | Sezerniert (ohne Transmembrandomäne) (z.B. AHV-Sema) |
| III | Ig, TM, CP | Membranverankert mit zytoplasmatischer Sequenz (z.B. CD100) |
| IV | Ig, (P), HPC | Sezerniert mit hydrophilem C-Terminus (z.B. H-Sema III, M-SemaD, Collapsin-1) |
| 45 V | Ig, TM, CP | Membranverankert mit C-terminalem 7 Thrombospondin-Motiv (z.B. M-SemaF und G) |

Ein Rezeptor oder extrazellulärer Ligand für Semaphorine wurde bisher nicht beschrieben. Im Zusammenhang mit Semaphorin-vermittelten Effekten wurden intrazelluläre, heterotrimere GTP-bindende Proteinkomplexe beschrieben. Als ein Bestandteil dieser Proteinkomplexe wurden bei Hühnern sogenannte CRMP-Proteine (Collapsin response mediator protein) identifiziert, welche vermutlich Bestandteil der Semaphorin-induzierten intrazellulären Signalkaskade sind (Goshima et al. (1995) Nature 376: 509-514). Das CRMP62 beispielsweise besitzt: Homologie zu unc-33, einem für das gerichtete Axonwachstum essentiellen Nematoden-Protein. Ein humanes Protein mit 98% Aminosäure-Identität zu CRMP62 ist ebenfalls bekannt (Hamajima et al. (1996) Gene 180: 157-163. In Ratten wurden ebenfalls mehrere CRMP-verwandte Gene beschrieben (Wang et al. (1996) Neurosci. 16: 6197-6207).

55 Die sezernierten oder transmembranen Semaphorine vermitteln repulsive Signale für wachsende Nervenknospen. Sie spielen eine Rolle bei der Entwicklung des zentralen Nervensystems (ZNS) und werden vor allem in Muskel- und Nervengewebe exprimiert (Koldokin et al. (1993); Luo et al. (1993) Cell 75:217-227).

Außer im ZNS konnte eine deutliche Expression von M-SemaG auch auf Zellen des lymphatischen und hämato-

poetischen Systems beobachtet werden, im Gegensatz zum nahe verwandten M-SemaF (Furuyima et al. (1996) J. Biol. Chem. 271: 33376-33381).

Kürzlich wurden zwei weitere humane Semaphorine identifiziert, H-Sema IV und H-Sema V und zwar in einer Region auf Chromosom 3p21.3, deren Deletion mit verschiedenen Formen von Bronchialkarzinomen assoziiert ist H-Sema IV (Roche et al. (1996), Xiang et al. (1996), Sekido et al. (1996)) ist auf Aminosäureebene etwa zu 50% identisch mit M-SemaE, während H-Sema V (Sekido et al. (1996)) das direkte Homolog zu M-Sema-A ist (86% Aminosäureidentität). Da diese Gene (H-Sema IV und V) im Rahmen von DNA-Sequenzierungs-Projekten der deletierten 3p21.3 Loci gefunden wurden, ist die komplexe Intron-Exon-Struktur dieser beiden Gene bekannt. Die beiden Gene werden in verschiedenen neuronalen und nicht neuronalen Geweben exprimiert.

Ebenfalls erst vor kurzem wurde das zelluläre Oberflächenmolekül CD100 (human), exprimiert und induziert auf aktivierten T-Zellen, als Semaphorin identifiziert (ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt). Es unterstützt die Interaktion mit B-Zellen über den Rezeptor CD40 und den entsprechenden Liganden CD40L. CD100 ist ein membranverankertes Glykoprotein-Dimer von 150kd (Kilodalton). Es wurde eine Assoziation des intrazytoplasmatischen C-Terminus von CD100 mit einer noch unbekannten Kinase beschrieben (Hall et al. (1996)). Damit ist CD100 das erste und bisher einzige Semaphorin, dessen Expression in Zellen des Immunsystems nachgewiesen werden konnte.

Unter der Fragestellung "Transformierende Gene von Rhadinoviren" wurde das komplette Genom des Alcelaphinen Herpesvirus Typ 1 (AHV-1) kloniert und sequenziert (Ensser et al. (1995)). AHV-1 ist der Erreger des bösartigen Katarrhalebers, einer mit einem lymphoproliferativen Syndrom einhergehenden, meist fatalen Erkrankung verschiedener Wiederkäuer. Bei der Analyse wurde an einem Ende des viralen Genoms ein offener Leserahmen mit entfernter, aber signifikanter Homologie zu einem Gen von Vacciniavirus (ORF-A39 entspricht VAC-A39 in Ensser et al. (1995)) J. Gen. Virol. 76:1063-1067, welches der Genfamilie der Semaphorine zugerechnet wurde, gefunden. Während das AHV-1 Semaphorin (AHV-Sema) eine gut konservierte Semaphorin-Struktur besitzt, sind die Poxvirus-Gene (ORF-A39 und ORF-A39-homolog, siehe Tabelle 1) C-terminal verkürzt, d.h. bei ihnen ist die konservierte Sema-Domäne nur unvollständig vorhanden.

Ein Datenbankvergleich des gefundenen AHV-Sema mit dbEST (EST (expressed sequence tags)-Datenbank (db)) lieferte jeweils 2 EST-Sequenzen von 2 unabhängigen cDNA-Klonen aus humaner Plazenta (Zuordnungsnummern H02902, H03806 (Klon 151129), Zuordnungsnummern R33439 und R33537 (Klon 135941)). Diese wiesen deutlich höhere Homologie zum AHV-1 Semaphorin auf, als zu den bis dahin beschriebenen neuronalen Semaphorinen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Semaphorine mit einer neuen, bisher nicht bekannten und nicht zu erwartenden Domänenstruktur, denen eine biochemische Funktion im Immunsystem zukommt (immunmodulierende Semaphorine). Die erfindungsgemäßen Semaphorine werden als Semaphorine vom Typ L (SemaL) bezeichnet. Sie enthalten ein N-terminales Signalpeptid, eine charakteristische Sema-Domäne und im C-terminalen Bereich des Proteins eine Immunglobulinähnliche Domäne und eine hydrophobe Domäne, die eine potentielle Transmembrandomäne darstellt.

Die Aminosäure-Sequenz des Signalpeptids kann weniger als 70, vorzugsweise weniger als 60 Aminosäuren und mehr als 20, vorzugsweise mehr als 30 Aminosäuren aufweisen, besonders bevorzugt ist eine Länge von etwa 40 bis 50 Aminosäuren. In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung hat das Signalpeptid eine Länge von 44 Aminosäuren, d.h. zwischen den Aminosäuren 44 und 45 befindet sich eine Spaltstelle für eine Signalpeptidase.

Die Sema-Domäne kann eine Länge von 300 bis 700 oder mehr, vorzugsweise von etwa 400 bis 600 Aminosäuren aufweisen. Bevorzugt sind Sema-Domänen mit einer Länge von 450 bis 550 Aminosäuren, vorzugsweise von etwa 500 Aminosäuren. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung schließt sich die Sema-Domäne an das Signalpeptid an, wobei sich die Sema-Domäne vorzugsweise bis zur Aminosäure 545 erstreckt.

Die Immunglobulin-ähnliche Domäne kann eine Länge von etwa 30 bis 110 oder mehr Aminosäuren aufweisen, bevorzugt sind Längen zwischen 50 und 90, besonders bevorzugt etwa 70 Aminosäuren.

Die Transmembrandomäne kann eine Länge von etwa 10 bis 35, vorzugsweise von etwa 15 bis 30, besonders bevorzugt von etwa 20 bis 25 Aminosäuren aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind Semaphorine vom Typ L aus verschiedenen Spezies, insbesondere aus Wirbeltieren, beispielsweise aus Vögeln und/oder Fischen, vorzugsweise aus Säugetieren, beispielsweise aus Primaten, Ratte, Kaninchen, Hund, Katze, Schaf, Ziege, Kuh, Pferd, Schwein, besonders bevorzugt aus Mensch und Maus. Gegenstand der Erfindung sind auch entsprechende Semaphorine aus Mikroorganismen, insbesondere aus pathogenen Mikroorganismen, beispielsweise aus Bakterien, Hefen und/oder Viren, z.B. aus Retroviren, insbesondere aus humanpathogenen Mikroorganismen.

Eine Ausführungsform der Erfindung ist ein entsprechendes humanes Semaphorin (H-SemaL), das ein Signalpeptid, eine Sema-Domäne, eine Immunglobulin-ähnliche Domäne und eine Transmembrandomäne aufweist. Eine spezielle Ausführungsform ist das Semaphorin, das durch die Aminosäuresequenz gemäß Tabelle 4 gegeben ist.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung sind korrespondierende Semaphorine in anderen Spezies, die im Bereich der Sema-Domäne eine Aminosäureidentität größer als 40 %, vorzugsweise größer 50 %, besonders bevorzugt größer 60 % im Bezug auf die Sema-Domäne von H-SemaL (Aminosäuren 45 bis 545 der Sequenz in Tabelle 4)

aufweisen. Aus näher verwandten Spezies (z.B. Primaten, Maus) können die korrespondierenden Semaphorine durchaus Aminosäureidentitäten größer als 70%, vorzugsweise größer als 80 %, besonders bevorzugt größer als 90 % aufweisen. Prozentuale Homologien können beispielsweise mit dem Programm GAP (GCG Programm-Paket, Genetic Computer Group (1991)) bestimmt bzw. berechnet werden.

5 Eine derartige Ausführungsform der Erfindung ist ein korrespondierendes Semaphorin der Maus (murines Semaphorin (M-SemaL)). Beispielsweise enthält dieses die partielle Aminosäuresequenz gemäß Tabelle 5 (murines Semaphorin (M-SemaL)).

Die Erfindung betrifft auch korrespondierende Semaphorine, die eine Aminosäureidentität (über die Gesamtlänge der Aminosäuresequenz des Protein betrachtet) von nur etwa 15 bis 20% bei wenig verwandten Spezies (phylogenetisch weit voneinander entfernt), vorzugsweise 25 bis 30%, besonders bevorzugt 35 bis 40 % oder eine höhere Identität im Bezug auf die gesamte Aminosäuresequenz von H-SemaL gemäß Tabelle 4 aufweisen.

Die Gene, die für Semaphorine von Typ L kodieren, weisen eine komplexe Exon-Intron-Struktur auf. Diese Gene können beispielsweise zwischen 10 und 20 Exons, vorzugsweise etwa 11 bis 18, besonders bevorzugt 12 bis 16 Exons und eine entsprechende Anzahl von Introns aufweisen. Sie können aber auch die gleiche Anzahl Exons und Introns aufweisen wie das Gen von H-SemaL (13 oder 15 Exons, vorzugsweise 14 Exons). Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft das Gen von H-SemaL. Dieses Gen hat vorzugsweise eine Länge von 8888 bis 10000 oder mehr Nukleotiden. Das humane Semaphorin-Gen enthält vorzugsweise die Nukleotid-Sequenz, die in Tabelle 14 gegeben ist oder die Nukleotidsequenz, die in der Datenbank GenBank® unter der Zugangsnummer AF030697 hinterlegt wurde. Diese Nukleotidsequenzen enthalten mindestens 13 Introns. Darüber hinaus weist das humane Semaphorin-Gen am 5'-Ende einen zusätzlichen Sequenzbereich auf. Dieser Bereich enthält gegebenenfalls weitere kodierende und nichtkodierende Sequenzen, z.B. ein oder zwei weitere Introns bzw. Exons..

Die Versuche zur chromosomalen Lokalisation des humanen Semaphorins vom Typ L ergaben, daß das entsprechende Gen an Position 15q22.3-23 lokalisiert ist Entsprechend wurde das Gen für M-SemaL an Position 9A3.3-B lokalisiert.

25 Als Folge der komplexen Intron-Exon Struktur kann das Primärtranskript der Semaphorin mRNA unterschiedlich gespliced werden, wodurch unterschiedliche Splicevarianten der Semaphorine entstehen. Die aus diesen Splicevarianten translatierten Proteine sind Derivate der erfindungsgemäßen Semaphorine. Sie entsprechen in ihrer Aminosäuresequenz und auch weitgehend in ihrer Domänenstruktur den beschriebenen, erfindungsgemäßen Semaphorinen vom Typ L, sind jedoch gegebenenfalls gegenüber diesen verkürzt. Beispielsweise können Splicevarianten, denen die Transmembrandomäne ganz oder teilweise fehlt, gebildet werden. Ein Semaphorin-Derivat, welches keine oder keine vollständige Transmembrandomäne, aber ein Signalpeptid enthält, kann sezerniert werden und auf diese Weise außerhalb der Zelle lokal oder auch über größere Entfernungen wirken, beispielsweise auf andere Zellen. Eine andere Splicevariante kann beispielsweise keine Sequenz mehr enthalten, die für ein Signalpeptid kodiert und gegebenenfalls auch keine Sequenz, die für eine für hydrophobe Aminosäuresequenz kodiert, die eine potentielle Transmembrandomäne darstellt. Eine Folge wäre, daß dieses Semaphorin-Derivat weder in die Membran eingebaut, noch sezerniert wird (es sei denn über sekretorische Vesikel). Ein solches Semaphorin-Derivat kann an intrazellulären Prozessen, beispielsweise an Signaltransduktionsprozessen beteiligt sein. Auf diese Weise können mit dem gleichen Grundmoleküle (Semaphorine vom Typ L) und den davon abgeleiteten Derivaten (beispielsweise Splicevarianten) vielfältige intra- und extrazelluläre Prozesse reguliert und/oder aufeinander abgestimmt werden.

40 Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft Semaphorin-Derivate, die sich von den erfindungsgemäßen Semaphorinen vom Typ L ableiten, die aber keine oder keine vollständige Transmembrandomäne enthalten.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Semaphorin-Derivate, die sich von den erfindungsgemäßen Semaphorinen vom Typ L ableiten, die aber kein Signalpeptid enthalten.

45 Das Signalpeptid kann auch posttranslational abgespalten werden. Dadurch wird ein membranständiges (mit TM-Domäne) oder ein sezerniertes (Splicevariante ohne TM-Domäne) Semaphorin-Derivat mit verkürzter Domänenstruktur gebildet. Ein auf diese Weise posttranslational prozessiertes Semaphorin-Derivat enthält nur noch Sema-Domäne, Ig-Domäne und gegebenenfalls Transmembrandomäne. Eine Signalpeptidschnittstelle kann beispielsweise direkt am Ende des Signalpeptids liegen, sie kann z.B. 40 bis 50 Aminosäuren oder weiter vom Aminoterminus entfernt lokalisiert sein.

50 Ein "verkürztes" (d.h. weniger Domänen enthaltendes) Semaphorin L-Derivat ist von anderen Semaphorinen, die sich nicht von den Semaphorinen vom Typ L ableiten, dadurch zu unterscheiden, daß es eine sehr große (> 90 %) Aminosäureidentität oder eine identische Aminosäuresequenz mit den Semaphorinen vom Typ L in den vorhandenen Domänen aufweist.

Die erfindungsgemäßen Semaphorine können auch in anderer Weise posttranslational modifiziert sein. Beispielsweise können sie ein-, zwei-, drei-, vier-, fünf-, sechs-, sieben-, acht-, neun- zehn- oder mehrfach glykosyliert (N- und/oder O-glykosyliert) vorliegen. Die Aminosäuresequenzen der Semaphorine können dann ebenso viele oder mehr Konsensussequenzen für potentielle Glykosylierungsstellen aufweisen, vorzugsweise fünf derartige Stellen. Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft Semaphorine, bei denen die Glykosylierungsstellen an Positionen lokalisiert sind,

die den Positionen 105, 157, 258, 330 und 602 der H-SemaL Aminosäuresequenz entsprechen (Tabelle 4).

Darüber hinaus können die Semaphorine in Form ihrer phosphorylierten Derivate vorliegen. Semaphorine können die Substrate unterschiedlicher Kinasen sein, beispielsweise können die Aminosäuresequenzen Konsensussequenzen für Protein Kinase C, Tyrosin Kinase und/oder Kreatin Kinasen aufweisen. Weiterhin können die Aminosäuresequenzen der Semaphorine Konsensussequenzen für potentielle Myristylierungsstellen aufweisen. An diesen Stellen können entsprechende Semaphorin-Derivate mit Myristinsäure verestert sein.

Die erfindungsgemäßen Semaphorine vom Typ L und deren Derivate können in Form von Monomeren, Dimeren und/oder Multimeren vorliegen, beispielsweise können zwei oder mehr Semaphorine bzw. deren Derivate über intermolekulare Disulfidbrücken miteinander verbunden sein. Darüber hinaus können sich intramolekulare Disulfidbrücken ausbilden.

Derivate der erfindungsgemäßen Semaphorine sind weiterhin Fusionsproteine. Ein solches Fusionsprotein enthält einerseits ein Semaphorin vom Typ L oder Teile desselben und darüber hinaus ein weiteres Peptid oder Protein bzw. ein Teil desselben. Peptide oder Proteine bzw. Teile derselben können z.B. Epitope-Tags (z.B. His-Tag (6x-Histidin), Myc-Tag, flu-Tag), die z.B. zur Aufreinigung der Fusionsproteine verwendet werden können, oder solche, die zur Markierung der Fusionsproteine verwendet werden können, z.B. GFP (green fluorescent protein), sein. Beispiele für Derivate der Semaphorine vom Typ L sind z. B. durch die in den Beispielen beschriebenen Konstrukte gegeben. Die Sequenzen dieser Konstrukte können aus den Tabellen 7 bis 15 gegebenenfalls unter Berücksichtigung der Annotationen zu den Plasmiden entnommen werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Nukleinsäure-Sequenzen, vorzugsweise DNA- und RNA-Sequenzen, die für die erfindungsgemäßen Semaphorine vom Typ L und/oder deren Derivate kodieren, beispielsweise die entsprechenden Gene, die unterschiedlichen Splicevarianten der mRNA, die dazu korrespondierenden cDNAs sowie deren Derivate, z.B. Salze der DNA bzw. RNA Derivate im Sinne der Erfindungen sind Sequenzen oder Teile davon, die z.B. mit molekularbiologischen Methoden verändert und an die jeweiligen Anforderungen angepaßt werden, beispielsweise verkürzte Gene oder Teile der Gene (z. B. Promotorsequenzen, Terminatorsequenzen), cDNAs oder Chimäre derselben, Konstrukte für Expressionen und Klonierungen und deren Salze.

Eine Ausführungsform betrifft die genomischen Sequenzen (Gene) der Semaphorine vom Typ L. Die Erfindung betrifft die Intron- und Exon-Sequenzen und genregulatorische Sequenzen, beispielsweise Promotor-, Enhancer- und Silencer-Sequenzen.

Ein Gegenstand dieser Ausführungsform ist das Gen von H-SemaL bzw. dessen Derivate. Ein Gegenstand der Erfindung ist ein Gen, das die Nukleotidsequenz, die in Tabelle 14 gegeben ist, enthält. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Gen, das die Nukleotidsequenz, die in der Datenbank GenBank® unter der Zugangsnummer AF030697 hinterlegt ist, enthält.

Ein weiterer Gegenstand dieser Ausführungsform ist das Gen von M-SemaL bzw. dessen Derivate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die cDNA von H-SemaL oder deren Derivate (z. B. Teile der cDNA). Eine besondere Ausführungsform ist die cDNA von H-SemaL gemäß der Nukleotidsequenz in Tabelle 2. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die cDNA von H-SemaL, die in der Datenbank GenBank® unter der Zugangsnummer AF030698 hinterlegt ist. Gegenstand der Erfindung sind auch die zu diesen cDNAs korrespondierenden mRNAs bzw. Teile derselben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die cDNA von M-SemaL oder deren Derivate (z. B. Teile der cDNA). Eine besondere Ausführungsform ist die partielle cDNA-Sequenz von M-SemaL gemäß Tabelle 3 sowie cDNA-Sequenzen, die diese partielle cDNA-Sequenz enthalten. Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die cDNA von M-SemaL, die in der Datenbank GenBank unter der Zugangsnummer AF030699 hinterlegt ist. Gegenstand der Erfindung sind auch die zu diesen cDNAs korrespondierenden mRNAs bzw. Teile derselben.

Die Erfindung beinhaltet auch Allele und/oder individuelle Ausprägungsformen der Gene/mRNAs/cDNAs, die sich nur geringfügig von den hier beschriebenen Semaphorin-Sequenzen unterscheiden und für ein identisches oder nur geringfügig verändertes Protein (Abweichung in der Aminosäure-Sequenz kleiner oder gleich 10%) kodieren (weiteres Beispiel für Derivate). Weitere Beispiele für die Derivate sind durch die in den Beispielen angegebenen Konstrukte gegeben. Die Sequenzen dieser Konstrukte sind in den Tabellen 7 bis 14 dargestellt und können unter Berücksichtigung der Annotation für Plasmide interpretiert werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Plasmide, die DNA, die für die Semaphorine des Typs L bzw. deren Derivate kodiert, enthalten. Solche Plasmide können beispielsweise Plasmide mit hohen Replikationsraten sein, die für eine Amplifikation der DNA, z.B. in E. coli geeignet sind.

Eine spezielle Ausführungsform sind Expressionsplasmide, mit denen die Semaphorine bzw. Teile davon oder deren Derivate in prokaryoten und/oder eukaryoten Expressions-Systemen exprimiert werden können. Es sind sowohl Expressionsplasmide die konstitutive als auch solche, die induzierbare Promotoren enthalten, geeignet.

Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung von Nukleinsäuren, die für Semaphorine vom Typ L oder Derivate derselben kodieren.

Beispielsweise können diese Nukleinsäuren, z B. DNA oder RNA auf chemischem Weg synthetisiert werden. Insbeson-

dere können diese Nukleinsäuren, z. B. die entsprechenden Gene oder cDNAs bzw. Teile derselben mit der PCR unter Verwendung von spezifischen Primern und geeignetem Ausgangsmaterial als Template (z. B. cDNA aus einem geeigneten Gewebe oder genomische DNA) amplifiziert werden.

Ein konkretes Verfahren zur Herstellung von Semaphorin L cDNA bzw. des H-SemaL Gens ist in den Beispielen beschrieben.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Semaphorine vom Typ L. Beispielsweise kann ein Semaphorin L oder ein Derivat desselben dadurch hergestellt werden, daß eine entsprechende Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L oder ein Derivat desselben kodiert, in einen Expressionsvektor kloniert und mit diesem rekombinanten Vektor eine geeignete Zelle transformiert wird. Es können beispielsweise prokaryote oder eukaryote Zellen verwendet werden. Die Semaphorine vom Typ L oder deren Derivate können gegebenenfalls auch auf chemischem Weg hergestellt werden.

Darüber hinaus können die Semaphorine vom Typ L bzw. deren Derivate als Fusionsproteine exprimiert werden, beispielsweise mit Proteinen oder Peptiden, die einen Nachweis des exprimierten Fusionsproteins erlauben, z.B. als Fusionsprotein mit GFP (green fluorescent protein). Die Semaphorine können auch als Fusionsproteine mit einem, zwei, drei oder mehreren Epitop-Tags, beispielsweise mit Myc- und/oder His-(6x-Histidin) und/oder flu-Tags exprimiert werden. Entsprechend können Plasmide verwendet oder hergestellt werden, die DNA-Sequenzen enthalten, die für diese Fusionsproteine kodieren. Beispielsweise können Semaphorin kodierende Sequenzen in Plasmide kloniert werden, die DNA-Sequenzen enthalten, die für GFP und/oder Epitop-Tags, z.B. Myc-Tag, His-Tag, flu-Tag kodieren. Konkrete Beispiele dafür sind durch die Beispiele und die in den Tabellen aufgeführten Sequenzen ggfs. unter Zuhilfenahme der Annotation zu den Plasmiden gegeben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Antikörper, die spezifisch die Semaphorine vom Typ L, deren Derivate oder Teile davon binden bzw. erkennen. Dies können beispielsweise polyklonale oder monoklonale Antikörper, die z.B. in Maus, Kaninchen, Ziege, Schaf, Huhn usw. hergestellt werden können, sein.

Eine besondere Ausführungsform dieses Gegenstandes der Erfindung sind Antikörper, die gegen die Epitope die den Aminosäuresequenzen von Position 179 bis 378 bzw. 480 bis 666 der H-SemaL Sequenz gemäß Tabelle 4 entsprechen, gerichtet sind. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von spezifischen Anti-Semaphorin L Antikörpern, wobei für die Herstellung Antigene verwendet werden, die genannten Epitope enthalten.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Antikörper, vorzugsweise wird dazu ein Fusionsprotein, bestehend aus einem charakteristischen Semaphorin Epitop und einem Epitop-Tag, welches für die anschließende Aufreinigung des rekombinanten Fusionsproteins verwendet werden kann. Das aufgereinigte Fusionsprotein kann anschließend für die Immunisierung verwendet werden. Zur Herstellung des rekombinanten Fusionsproteins wird ein entsprechender rekombinanter Expressionsvektor hergestellt und mit diesem eine geeignete Zelle transformiert. Aus dieser Zelle kann das rekombinante Fusionsprotein isoliert werden. Die Durchführung kann beispielsweise wie in Beispiel 8 beschrieben erfolgen.

Diese Antikörper können beispielsweise zur Aufreinigung der entsprechenden Semaphorine, z.B. von H-SemaL und dessen Derivaten z.B. über Affinitätsäulen oder zum immunologischen Nachweis der Proteine, z.B. im ELISA, im Western-Blot und/oder in der Immunhistochemie verwendet werden. Die Antikörper können auch zur Analyse der Expression von H-SemaL, z. B. in verschiedenen Zelltypen bzw. Zelllinien verwendet werden.

Die cDNA von H-SemaL hat eine Länge von 2636 Nukleotiden (Tabelle 2). Das Genprodukt der H-SemaL-cDNA hat eine Länge von etwa 666 Aminosäuren (Tabelle 4) und weist die typische Domänenstruktur eines Semaphorins vom Typ L auf. Das Genprodukt weist ein N-terminales Signalpeptid (Aminosäuren 1 bis 44), Sema-Domäne (Aminosäure 45 bis ungefähr Aminosäure 545) und Ig (Immunglobulin)-Domäne (etwa Aminosäuren 550 bis 620) sowie am C-terminalen Ende eine hydrophobe Aminosäuresequenz auf, die eine potentielle Transmembrandomäne darstellt. Diese Domänen-Struktur wurde bisher für Semaphorine noch nie beschrieben. Es handelt sich um ein membranassoziiertes, wahrscheinlich an der Zelloberfläche lokalisiertes Glykoprotein einer neuen Untergruppe. Aufgrund dieser bisher nicht bekannten Domänenstruktur können die Semaphorine nun in VI Untergruppen eingeteilt werden:

I		Sezerniert, ohne weitere Domäne (z.B. ORF-A49)
II	Ig	Sezerniert (ohne Transmembrandomäne) (z.B. AHV-Sema)
III	Ig, TM, CP	Membranverankert mit zytoplasmatischer Sequenz (z.B. CD100)
IV	Ig, (P), HPC	Sezerniert mit hydrophilem C-Terminus (z.B. H-Sema III, M-SemaD, Collapsin-1)
V	Ig, TM, CP	Membranverankert mit C-terminalem 7 Thrombospondin-Motiv (z.B. M-Sema-F und G)
VI	Ig,	TM Membranverankert (z.B. H-SemaL, M-SemaL)

Die nichtglykosylierte, nichtprozessierte Form von H-SemaL hat ein errechnetes Molekulargewicht von etwa 74,8 kD (74823 Dalton) (berechnet mit PeptideSort, GCG-Programm-Paket). Der Isoelektrische Punkt berechnet sich zu pH=7.56.

Eine mögliche Signalpeptid-Schnittstelle liegt zwischen den Aminosäuren 44 und 45 (Tabelle 3; berechnet mit SignalP

(<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP>), einem auf neuronalen Netzwerken basierenden Programm zur Analyse von Signalsequenzen (Nielsen H. et al. (1997) Protein Engineering 10:1-6)). Dies ergibt für das prozessierte Protein (ohne Signalpeptid) ein Molekulargewicht (MW) von 70,3 kD (70323 Dalton) und einen Isoelektrischen Punkt von pH=7.01.

Die genomische Struktur ist ebenfalls weitgehend geklärt. Das H-SemaL-Gen weist 13 oder 15 oder mehr Exons, vorzugsweise 14 Exons und 12 oder 14 Introns, vorzugsweise 13 Introns auf. Aufgrund dieser komplexen Exon-Intron-Struktur sind unterschiedliche Splice-Varianten möglich. Die mRNA des transkribierten H-SemaL-Gens findet sich im Northern-Blot vor allem in Placenta, Keimdrüsen, Thymus und Milz. Es wurde keine mRNA in neuronalem Gewebe oder in Muskelgewebe nachgewiesen. Ein Hinweis auf eine spezifisch regulierte Expression in Endothelzellen liegt vor.

Durch alternatives Splicing können auch Formen von H-SemaL mit intrazytoplasmatischen Sequenzen entstehen, die eine Rolle in der intrazellulären Signaltransduktion spielen, ähnlich wie z.B. bei CD100.

Ebenfalls möglich wären durch alternatives Splicing entstehende, sezernierte Formen von H-SemaL, analog zum viralen AHV-Sema.

Nukleotid- und Aminosäuresequenzanalysen wurden mit Hilfe des GCG Programm-Pakets (Genetics Computer Group (1991) Program manual for the GCG package, version 7, 575 Science Drive, Wisconsin, USA 53711), FASTA (Pearson und Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85, 2444-2448) und BLAST-Program (Gish und States (1993) Nat. Genet. 3, 266-272; Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215, 403-410) durchgeführt. Diese Programme wurden auch für Sequenzvergleiche mit GenBank (Version 102.0) und Swiss Prof (Version 34.0) verwendet.

Posttranslationale Modifikationen wie Glykosylierung und Myristylierung von H-SemaL sind ebenfalls möglich. Konsensus-Sequenzen für N-Glykosylierungsstellen wurden mit Hilfe des Programms Prosite (GCG Programm-Paket) an den Positionen 105, 157, 258, 330, 602 der Aminosäuresequenz von H-SemaL (gemäß Tabelle 4) gefunden, solche für Myristylierung an den Positionen 114, 139, 271, 498, 499, 502, 654 (Konsensus-Sequenz: G-(E, D, R, K, H, P, F, Y, W) x (S, T, A, G, C, N)-(P)). Darüber hinaus enthält die Aminosäuresequenz von H-SemaL mehrere Konsensus-Sequenzen für potentielle Phosphorylierungsstellen durch unterschiedliche Kinasen. Deshalb kann davon ausgegangen werden, daß H-SemaL das Substrat unterschiedlicher Kinasen sein kann, z.B. Phosphorylierungsstellen für Kreatin-Kinase 2, Protein-Kinase C und Tyrosin-Kinase.

Vorausgesagte Kreatin-Kinase 2-Phosphorylierungs-Stellen (Konsensussequenz Ck2: (S,T)x2(D,E)) (Prosite, GCG) an den Positionen 119, 131, 173, 338, 419, 481 der Aminosäuresequenz. Vorausgesagte Protein-Kinase-C-Phosphorylierungs-Stellen (Konsensussequenz PkC: (S,T)x(R,K)) (Prosite, GCG) an den Positionen 107, 115, 190, 296, 350, 431, 524, 576 der Aminosäuresequenz. Vorausgesagte Tyrosin-Kinase-Phosphorylierungs-Stelle (Konsensussequenz: (R,K)x{2,3}(D,E)x{2,3}Y) (Prosite GCG) an Position 205 der Aminosäuresequenz.

Die Konsensussequenzen sind im Einbuchstabencode für Aminosäuren angegeben.

Ein für Integrine charakteristisches "RGD"-Motiv (Arginin-Glycin-Asparaginsäure) findet sich an Position 267.

Die Glykosylierungsstellen sind gut konserviert zwischen viralem AHV-Sema, H-SemaL und (soweit bekannt) M-SemaL.

Eine Di- oder Multimerisierung von H-SemaL ist möglich und wurde bei anderen Semaphorinen wie CD100 beschrieben (Hall et al. (1996)). Das CD100 Molekül ist ebenfalls ein membranverankertes Glykoprotein-Dimer von 150kd. CD100 ist jedoch nicht nahe verwandt mit dem erfindungsgemäßen humanen Semaphorin (H-SemaL).

Die partielle cDNA-Sequenz von M-SemaL hat eine Länge von 1195 Nukleotiden. Diese Sequenz kodiert für ein Protein mit 394 Aminosäuren. Diese 394 Aminosäuren entsprechen den Aminosäuren 1 bis 396 von H-SemaL. Das Signalpeptid im M-SemaL erstreckt sich über die Aminosäuren 1 bis 44 (genau wie im H-SemaL). Die Sema-Domäne beginnt bei der Aminosäure 45 und erstreckt sich bis zum Ende bzw. wahrscheinlich über das Ende der Sequenz gemäß Tabelle 4 hinaus.

Multiple Alignments wurden mit Hilfe des Programms Clustal W (Thompson et al. (1994)) durchgeführt. Diese Alignments wurden manuell weiterbearbeitet mit Hilfe von SEAVIEW (Galtier et al. (1996) Comput Appl. Biosci 12, 543-548). Die phylogenetischen Entfernungen wurden mit Clustal W (Thompson et al. (1994)) bestimmt.

Ein Vergleich der Proteinsequenzen der bekannten und der neuen Semaphorine und eine phylogenetische Analyse dieser Sequenzen zeigt, daß sich die Gene entsprechend ihrer phylogenetischen Verwandtschaft einteilen lassen. Hier fließt natürlich die C-terminale Domänenstruktur der entsprechenden Semaphorin-Subtypen als entscheidender Faktor mit ein, weshalb Semaphorine der gleichen Untergruppen in der Regel auch phylogenetisch näher verwandt sind, als Semaphorine unterschiedlicher Untergruppen. Einfluß hat auch, aus welcher Spezies das Semaphorin isoliert wurde, d.h. ob die entsprechenden Spezies phylogenetisch nahe miteinander verwandt sind oder nicht.

Eine phylogenetische Analyse (vergl. Figur 3) der bekannten Semaphorin Aminosäuresequenzen (vollständige Sequenzen und/oder Teilsequenzen, wobei die Aminosäuresequenzen für H-SemaL und M-SemaL gemäß den Tabellen 4 und 5 verwendet wurden, für alle anderen Sequenzen, die unter den Zugangsnummern gespeicherten Sequenzen bzw. die von diesen Sequenzen abgeleiteten Aminosäuresequenzen)) mittels des Programms CLUSTALW (Thompson J.D. et al. (1994) Nucleic Acids Res. 22:4673-4680) zeigt, daß die Aminosäuresequenzen von H-SemaL und M-SemaL phylogenetisch nahe miteinander verwandt sind und eine eigene phylogenetische Gruppe bilden. H-SemaL und M-SemaL wiederum sind phylogenetisch am nächsten verwandt mit AHV-Sema und Vac-A39. Sie sind

untereinander deutlich näher verwandt, als mit irgendeinem anderen bisher bekannten Semaphorin. Die Analyse zeigt weiterhin, daß auch andere Semaphorine phylogenetisch nahe miteinander verwandt sind und eigene Gruppen innerhalb der Semaphorine bilden. Beispielsweise fallen die Semaphorine, die sezerniert werden, z.B. H-Sema III, IV, V, und E in eine phylogenetische Gruppe. Zu dieser Subfamilie gehören auch deren Homologe in anderen Spezies, während das humane (transmembrane) CD100 mit dem entsprechenden Maus-Homologen (M-Sema G2) und mit Collapsin-4 in eine phylogenetische Gruppe fällt.

Im Bezug auf die gesamten Aminosäuresequenzen liegen die beobachteten Homologien innerhalb der phylogenetischen Gruppen zwischen etwa 90% und 80% Aminosäureidentität im Bezug auf sehr nahe verwandte Gene wie z.B. H- und M-SemaE oder -III/D und etwas weniger als 40% bei wenig verwandten Genen der Semaphorine. Innerhalb der Sema-Domäne liegt die beobachtete Aminosäureidentität um einige Prozent höher, und durch ihren großen Anteil am Gesamtprotein (50-80% des Proteins gehören zur Sema-Domäne) der Aminosäuresequenz beeinflusst diese wesentlich die Gesamtidentität.

H-SemaL ist, über das Gesamtprotein berechnet, zu 46% identisch mit AHV-Sema, wird dagegen die Sema-Domäne allein betrachtet, dann beträgt die Aminosäureidentität 53%. Dies ist höher als z.B. zwischen den verwandten M-SemaB und -C (37% Identität im Bezug auf das Gesamtprotein, 43% Identität im Bezug auf die Sema-Domäne), ähnlich wie M-SemaA und -E (43% Gesamtprotein, 53% Sema-Domäne). Die Aminosäureidentität zwischen der partiellen M-SemaL Sequenz (Tabelle 6) und H-SemaL (Tabelle 5) liegt im Bereich der Sema-Domäne bei 93%, so daß davon ausgegangen werden kann, daß es sich um das entsprechend homologe Gen der Maus handelt.

Korrespondierende Semaphorine zu H-SemaL und M-SemaL in anderen Spezies können innerhalb der Sema-Domäne eine Aminosäureidentität größer als 40% im Bezug auf H-SemaL aufweisen. Bei den nahe verwandten Wirbeltieren (Säuger, Vögel) können sogar Aminosäureidentitäten über 70% angetroffen werden.

Es handelt sich um eine neue Subfamilie von Semaphorinen mit größerer Aminosäureidentität zu dem viralen AHV-Sema als zu den bisher bekannten humanen bzw. murinen Semaphorinen, und mit einer für humane Semaphorine bisher nicht bekannten C-terminalen Struktur. Diese neuen Semaphorine (Mitglieder der Subfamilie) zeichnen sich dadurch aus, daß sie aufgrund ihrer Domänenstruktur in die Untergruppe IV fallen und/oder die gleiche phylogenetische Gruppe fallen wie H-SemaL und M-SemaL und/oder im Bezug auf die gesamte Aminosäuresequenz zu H-SemaL eine Aminosäureidentität von mindestens 30 bis 40 %, vorzugsweise 50 bis 60 %, besonders bevorzugt 70 bis 80 % oder eine größere Identität aufweisen und/oder im Bezug auf die Sema-Domäne eine Aminosäureidentität mit H-SemaL von mindestens 70 %, vorzugsweise größer 80 %, besonders bevorzugt größer 90 % aufweisen.

Den Semaphorinen vom Typ L kommt auch eine andersartige biochemische Funktion zu. Eine neue Funktion dieser Semaphorine liegt in der Modulation des Immunsystems.

Das nächste Verwandte von H-SemaL ist das virale AHV-Semaphorin (AHV-Sema). Dieses ist von ähnlicher Größe, besitzt aber im Gegensatz zum H-SemaL keine Transmembrandomäne. Das AHV-Sema wird vermutlich von virusinfizierten Zellen sezerniert, um den H-SemaL äquivalenten Rezeptor (Semaphorin von Typ L im Streifengnu) im natürlichen Wirt (Streifengnu) zu blockieren, und so dem Angriff des Immunsystems zu entgehen. Ferner ist eine Funktion als repulsives Agens (Chemorepellent) für Zellen des Immunsystems denkbar.

Die biochemische Funktion der neuen Semaphorine vom Typ L und deren Derivate ist als generell immunmodulierend und/oder entzündungsmodulierend anzusehen. Einerseits können sie

A) als die Immunantwort hemmende Moleküle entweder lokal, z.B. als Transmembranprotein an der Oberfläche von Zellen oder auch über größere Entfernungen, z.B. wenn sie durch Prozessierung (z.B. Proteasen) oder alternatives Splicing sezerniert werden, z.B. durch Diffusion im Gewebe, ihre Wirkung als Chemorepellent und/oder Immunsuppressivum entfalten.

Beispielsweise kann die Expression dieser neuen Semaphorine vom Typ L z.B. an der Oberfläche der Zellen der Gefäßendothelien das Leukozyten-Attachment und deren Migration durch die Gefäßwand verhindern. Den neuen Semaphorinen kann eine Rolle bei der Aufrechterhaltung von Schrankenwirkungen, z.B. zur Verhinderung von Infektionen in besonders "wichtigen" oder exponierten Organen, beispielsweise zur Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke, des Plazentarkreislaufs und/oder anderen immunologisch privilegierten Orten (z.B. Pankreas-Inseln) und/oder beim Schutz vor Autoimmunerkrankungen zukommen. Darüber hinaus können die neuen Semaphorine und/oder ihre Derivate in verschiedenen Geweben auch an repulsiven Signalen, beispielsweise für Zellen des Immunsystems (z.B. Leukozyten) als Schutz gegen versehentliche Aktivierung von Abwehrmechanismen beteiligt sein.

B) Weiterhin können den neuen Semaphorinen und/oder deren Derivaten Funktionen als akzessorische Moleküle zukommen. An der Zelloberfläche exprimiert können sie beispielsweise an der Interaktion mit Zellen des Immunsystems im Rahmen der Aktivierung von Abwehrmechanismen z. B. bei Virusinfektionen beteiligt sein.

Dadurch ergeben sich mehrere Verwendungsmöglichkeiten für die neuen Semaphorine vom Typ L und deren Derivate.

vaten sowie den für diese Proteine kodierenden Nukleinsäuren.

Funktion A): Es handelt sich um ein immunsuppressives und/oder entzündungshemmendes Prinzip: Zahlreiche potentielle Anwendungsmöglichkeiten liegen in den Bereichen Organtransplantation, Entzündungstherapie, Immuntherapie und Gentherapie.

5 Beispielsweise können mit Hilfe der Semaphorin-kodierenden DNA oder Derivaten derselben nichthumane, transgene Tiere hergestellt werden.

Eine Anwendungsmöglichkeit dieser Tiere liegt in der Hemmung der Transplantatabstoßung in transgenen Modellen für Organtransplantationen. Beispielsweise können transgene, gegen Abstoßung geschützte tierische Organe für Xenotransplantationen hergestellt werden. Dies sollte z.B. auch zusammen mit anderen Transgenen (z.B. Komplementregulatoren wie DAF oder CD59) möglich sein.

10 Eine weitere Anwendung liegt in der Herstellung von nicht-humanen Knock-out Tieren, beispielsweise von Knock-out Mäusen („Laboratory Protocols for Gene-Targeting“, Torres and Kühn (1997) Oxford University Press, ISBN 0-19-963677-X): Durch Knock-out des Mausgens M-SemaL können z.B. weitere Funktionen des Gens aufgefunden werden: Sie stellen auch potentielle Modellsysteme für entzündliche Erkrankungen dar, falls die Mäuse ohne Semaphorin-Gen lebensfähig sind. Sollte M-SemaL für die Immunmodulation wichtig sein, so sind vermehrt solche Mäuse zu erwarten. Weiterhin können nicht-humane Knock-in-Tiere, beispielsweise Mäuse, hergestellt werden. Dabei wird z.B. M-SemaL durch normales/verändertes H-SemaL oder verändertes M-SemaL (z.B. Integration der neuen Semaphorin-Subtypen unter der Kontrolle von konstitutiven und/oder induzierbaren Promotoren) ersetzt. Solche Tiere können z.B. für die Suche nach weiteren Funktionen der neuen Semaphorine, z.B. Funktionen des humanen Gens oder Derivaten dieser

20 Gene dienen oder zur Identifizierung und Charakterisierung von immunmodulierenden Wirkstoffen benutzt werden. Verwendung von z. B. Nukleinsäuren, die für Semaphorine vom Typ L oder Derivate derselben kodieren, zur Herstellung von z.B. rekombinanten Immunsuppressiven, anderen löslichen Proteinen oder Peptiden die sich von der Aminosäuresequenz der Semaphorine vom Typ L, z.B. von H-SemaL oder den entsprechenden Nukleinsäuren, z.B. Genen ableiten. In ähnlicher Weise können auch Agonisten mit struktureller Ähnlichkeit hergestellt werden. Diese

25 immunsuppressiven Wirkstoffe/Agonisten können bei Autoimmunerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen und/oder Organtransplantationen eingesetzt werden. Gentherapie mit Semaphorinen vom Typ L, z.B. mit Nukleinsäuren, die für H-SemaL oder deren Derivate kodieren, z. B. mittels viraler oder nichtviraler Methoden. Einsatz bei Autoimmunerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen, der Transduktion von Organen sowie vor/während/nach Transplantationen zur Verhinderung der Transplantatabstoßung.

30 Insbesondere können die neuen Semaphorine und/oder die für diese Semaphorine kodierenden Nukleinsäuren und Derivate derselben, insbesondere H-SemaL, für H-SemaL kodierende DNA und Derivate derselben in einem Verfahren zum Screening von Wirkstoffen, insbesondere zur Identifizierung und Charakterisierung von immunmodulierenden Wirkstoffen, eingesetzt werden.

35 Funktion B): H-SemaL ist ein akzessorisches Molekül, das an der Zelloberfläche exprimiert wird und an der Interaktion mit Zellen, z.B. des Immunsystems, z.B. als akzessorisches Molekül in der Aktivierung von Signalwegen, beteiligt ist. Ein virales Gen bzw. das Genprodukt eines viralen oder anderen pathogenen Gens z.B. mikrobiologischen Ursprungs könnte z.B. als kompetitiver Inhibitor dieses akzessorischen Moleküls wirken. Eine Anwendung für die neuen Semaphorine liegt bei dieser Funktion ebenfalls im Bereich der Organtransplantation, Entzündungstherapie, Immuntherapie und/oder Gentherapie.

40 Beispielsweise können die neuen Semaphorine in einem Verfahren zum Screening von antagonistischen Wirkstoffen bzw. Inhibitoren verwendet werden. Auf diese Weise identifizierte Wirkstoffe können dann z.B. zur Blockade des Semaphorin-Rezeptors eingesetzt werden. Lösliche und/oder sezernierte H-SemaL Antagonisten bzw. Inhibitoren können beispielsweise chemische Substanzen oder die neuen Semaphorine bzw. Derivate derselben selbst sein (z.B. Teile/verkürzte Formen derselben, beispielsweise ohne Membrandomäne oder als Ig-Fusionsproteine oder von diesen abgeleitete Peptide, die geeignet sind, den korrespondierenden Rezeptor zu blockieren). Auf diese Weise identifizierte, spezifische Antagonisten und/oder Inhibitoren können beispielsweise kompetitiv wirken und bei der Hemmung der Abstoßung z.B. in transgenen Modellen für Organtransplantationen und bei Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Erkrankungen und Organtransplantationen eingesetzt werden. Nukleinsäuren, z. B. DNA, die für die neuen Semaphorine kodieren bzw. deren mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden erzeugte Derivate können beispielsweise für

50 die Herstellung nichthumaner, transgener Tiere verwendet werden. Eine Überexpression von H-SemaL kann in diesen transgenen Tieren zu vermehrter Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen und/oder entzündlichen Erkrankungen führen. Solche transgenen Tiere eignen sich damit zum Screening von neuen, spezifischen, immunmodulierenden Wirkstoffen. Solche Nukleinsäuren können ebenso für die Herstellung von nicht-humanen Knock-out Tieren, beispielsweise Knock-out Mäusen, bei denen das Mausgen M-SemaL ausgeschaltet wird, verwendet werden. Solche Knock-out Tiere können für die Suche nach weiteren biochemischen Funktionen des Gens eingesetzt werden. Sie stellen auch potentielle Modellsysteme für entzündliche Erkrankungen dar, falls die Mäuse ohne das M-SemaL Gen lebensfähig sind.

Diese DNA kann ebenso zur Herstellung von nicht-humanen Knock-in Tieren, beispielsweise Mäusen verwendet werden. Dabei wird das M-SemaL-Gen durch ein verändertes M-SemaL Gen/cDNA oder ein gegebenenfalls verändertes, z.B. mutiertes Semaphorin Typ L Gen/cDNA einer anderen Spezies, z.B. von H-SemaL ersetzt. Solche transgenen Tiere können für die Suche nach weiteren Funktionen der erfindungsgemäßen Semaphorine verwendet werden.

- 5 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Semaphorine vom Typ L und deren Derivate, sowie der für diese Proteine kodierenden Nukleinsäuren, z. B. Gene/cDNAs und deren Derivate und/oder mit Hilfe dieser Semaphorine identifizierter Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln. Beispielsweise können Arzneimittel hergestellt werden, die in der Gentherapie angewendet werden können und die Agonisten und/oder Antagonisten der Expression der Semaphorine vom Typ L, beispielsweise von H-SemaL, enthalten. Dazu können z. B. virale und/oder nichtvirale Methoden
- 10 verwendet werden. Diese Arzneimittel können z.B. bei Autoimmunerkrankungen und entzündliche Erkrankungen, Organtransplantationen vor und/oder während und/oder nach der Transplantation zur Verhinderung der Abstoßung eingesetzt werden.

Die für die neuen Semaphorine kodierenden Nukleinsäuren, z. B. Gene, cDNAs und deren Derivate können auch als Hilfsmittel in der Molekularbiologie eingesetzt werden.

- 15 Darüberhinaus können die neuen Semaphorine, insbesondere H-SemaL und Nukleinsäuren, z. B. Gene/cDNAs derselben in Verfahren zum Screening neuer Wirkstoffe eingesetzt werden. Modifizierte Proteine und/oder Peptide, die sich z. B. von H-SemaL und/oder M-SemaL ableiten, können zur Suche nach dem entsprechenden Rezeptor und/oder dessen Antagonisten bzw. Agonist in funktionellen Tests, beispielsweise mittels Expressionskonstrukten von H-SemaL und Homologen eingesetzt werden.

- 20 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung eines Semaphorins vom Typ L oder einer Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L kodiert in einem Verfahren zur Identifizierung von pharmakologischen Wirkstoffen, insbesondere von immunmodulierenden Wirkstoffen.

- Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Identifizierung von Wirkstoffen, wobei ein Semaphorin vom Typ L oder ein Derivat derselben bzw. eine Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L kodiert oder ein Derivat derselben eingesetzt wird, um pharmakologische Wirkstoffe, z. B. immunmodulierende Wirkstoffe zu identifizieren. Beispielsweise betrifft die Erfindung ein Verfahren, bei dem ein Semaphorin vom Typ L unter definierten Bedingungen mit einem zu untersuchenden Wirkstoff inkubiert wird und parallel ein zweiter Ansatz ohne den zu untersuchenden Wirkstoff, aber unter ansonsten gleichen Bedingungen durchgeführt wird und dann die inhibierende bzw. aktivierende Wirkung des zu untersuchenden Wirkstoffs bestimmt wird.

- 30 Beispielsweise betrifft die Erfindung auch Verfahren zur Identifizierung von Wirkstoffen, wobei eine Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L kodiert oder ein Derivat derselben unter definierten Bedingungen in Gegenwart eines zu untersuchenden Wirkstoffs exprimiert wird und das Ausmaß der Expression bestimmt wird. Gegebenenfalls können auch in einem solchen Verfahren zwei oder mehrere Ansätze parallel unter gleichen Bedingungen durchgeführt werden, wobei die Ansätze aber unterschiedliche Mengen des zu untersuchenden Wirkstoffs enthalten.

- 35 Beispielsweise kann der zu untersuchende Wirkstoff die Transkription und/oder die Translation inhibieren oder aktivieren.

Das Semaphorin vom Typ L kann wie seine viralen Homologen an das neu beschriebene Rezeptormolekül VESPR (Comeau et al, (1998) Immunity, Vol. 8, 473-482) binden und kann vermutlich in Monozyten eine Induktion von Zell-Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 und Zytokinen wie Interleukin-6 und Interleukin-8 bewirken. Dies kann zu deren Aktivierung und zur Zellaggregation führen. Das Expressionsmuster des VESPR-Rezeptors zeigt teilweise interessante Parallelen zu H-SemaL, z.B. eine starke Expression in Placenta und eine deutliche Expression in Milzgewebe. Interaktionen mit weiteren, noch unbekannten Rezeptoren der Plexin-Familie, oder anderen Rezeptoren sind möglich. Auch eine Interaktion mit sich selbst oder anderen semaphorinähnlichen Molekülen ist möglich. Eine Interaktion der Semaphorine vom Typ L kann insbesondere über eine konservierte Domäne im C-terminalen Bereich der Sema-Domäne stattfinden.

45 Zu den Annotation Plasmiden:

pMelBacA-H-SemaL (6622bp) in pMelBacA (Invitrogen, De Schelp, NL)(SEQ ID NO.42). Nukleotid 96-98 ATG - Startkodon, Nukleotid 96-168 Mellitin Signal-Sequenz, Nukleotid 168-173 BamHI Schnittstelle (PCR/Klonierung),

50 Nukleotid 171-1998 Leserahmen SemaL Aminosäuren 42-649 (ohne eigene Signal-Sequenz und ohne Transmembransequenz), Nukleotid 1993-1998 EcoRI Schnittstelle (PCR/Klonierung) und Nukleotid 1992-1994 Stop Codon

Plasmid pCDNA3.1-H-SemaL-MyhisA (7475 bp) (SEQ ID NO. 35):

55 Nukleotid 954-959 BamHI Schnittstelle (Klonierung), Nukleotid 968-970 ATG SemaL, Nukleotid 968-2965 Leserahmen SemaL, Nukleotid 2963-2968 Pml I Schnittstelle, Nukleotid 2969-2974 HindIII Schnittstelle, Nukleotid 2981-3013 Myc-Tag, Nukleotid 3026-3033 6xHis-Tag, Nukleotid 3034-3036 Stop Codon,

EP 0 892 047 A2

Plasmid pCDNA3.1-H-SemaL-EGFP-MyhisA (8192 bp): (SEQ ID NO. 36):

Nukleotid 954-959 BamHI Schnittstelle (Klonierung), Nukleotid 968-970 ATG SemaL, Nukleotid 968-2965 Leserahmen SemaL, Nukleotid 2963-2965 halbe Pml I Schnittstelle, Nukleotid 2966-3682 Leserahmen EGFP (in Pml I Kloniert), Nukleotid 3683-3685 halbe Pml I Schnittstelle, Nukleotid 3685-3691 HindIII, Nukleotid 3698-3730 Myc-Tag, Nukleotid 3743-3760 6xHis-Tag, und Nukleotid 3761-3763 Stop Codon

Plasmid pIND-H-SemaL-EA (7108 bp) in Vektor pIND (Invitrogen, De Schelp, NL) (SEQ ID No. 38):

Nukleotid 533-538 BamHI Schnittstelle (Klonierung), Nukleotid 546-548 ATG SemaL, Nukleotid 546-Leserahmen SEMAL, Nukleotid 2542-2547 Pml I Schnittstelle, Nukleotid 2546-2553 HindIII Schnittstelle und Nukleotid 2563-2565 Stop Codon.

Plasmid pIND-H-SemaL-EE (Gesamtlänge 7102 bp) in Vektor pIND (Invitrogen, De Schelp, NL) (SEQ ID No. 37):

Nukleotid 533-538 BamHI Schnittstelle (Klonierung), Nukleotid 546-548 ATG SemaL, Nukleotid 546-Leserahmen SemaL, Nukleotid 2542-2547 Pml I Schnittstelle, Nukleotid 2548-2553 HindIII Schnittstelle, Nukleotid 2560-2592 Myc-Tag, Nukleotid 2605-2622 6xHis-Tag und Nukleotid 2623-2625 Stop Codon.

Plasmid pQE30-H-SemaL-179-378.seq (4019 bp) in Vektor pQE30 (Qiagen, Hilden) entspricht pQE30-H-SemaLBH (SEQ ID No. 39):

Nukleotid 115-117 ATG, Nukleotid 127-144 6xHis-Tag, Nukleotid 145-750 BamHI-HindIII PCR-Fragment SemaL Aminosäuren (aa) 179-378 und Nukleotid 758-760 Stop Codon.

Plasmid pQE31-H-SemaL- (SH (3999 bp) in Vektor pQE31 (Qiagen, Hilden) (SEQ ID No. 40):

Nukleotid 115-117 ATG, Nukleotid 127-144 6xHis-Tag, Nukleotid 147-152 BamHI, Nukleotid 159-729 SacI-HindIII Fragment SemaL (C-terminal) aa480-666 und Nukleotid 734-736 Stop Codon.

Beispiele:

Versuchsbedingungen, die in den Beispielen Anwendung finden:

Verwendete PCR-Programme:

Taq52-60 (mit Ampli-Taq^R-Polymerase, Perkin Elmer, Weil der Stadt, Deutschland)

96°C/60s	1 Zyklus
96°C/15s-52°C/20s-70°C/60s	40 Zyklen
70°C/60s	1 Zyklus

Taq60-30

96°C/60s	1 Zyklus
96°C/15s-60°C/20s-70°C/30s	35 Zyklen
70°C/60s	1 Zyklus

Taq60-60

96°C/60s	1 Zyklus
96°C/15s-60°C/20s-70°C/60s	35 Zyklen
70°C/60s	1 Zyklus

Taq62-40

96°C/60s	1 Zyklus
96°C/15s-62°C/20s-70°C/40s	35 Zyklen
70°C/60s	1 Zyklus

Verwendete Reaktionsbedingungen für PCR mit Taq-Polymerase:

50µl Reaktionsansätze mit 100-200ng Template, 200µM dNTP, 0,2-0,4 µM je Primer, 2.5U Ampli-Taq^R, 5µl des mit-

gelieferten 10x Reaktionspuffers

Verwendete Programme für:

- 5 1. XL62-6 (mit Expand-Long Template PCR System^R, Boehringer Mannheim, Deutschland)

94°C/60s	1 Zyklus
94°C/15s-62°C/30s-68°C/6min	10 Zyklen
94°C/15s-62°C/30s-68°C/(6min+15s/Zyklus)	25 Zyklen
10 68°C/7min	1 Zyklus

2. XL62-12 (mit Expand-Long Template PCR System^R, Boehringer Mannheim, Deutschland)

94°C/60s	1 Zyklus
15 94°C/15s-62°C/30s-68°C/12min	10 Zyklen
94°C/15s-62°C/30s-68°C/(12min+15s/Zyklus)	25 Zyklen
68°C/7min	1 Zyklus

Reaktionsbedingungen für PCR mit Expand-Long Template PCR System

- 20 50µl Reaktionsansätze mit 100-200ng Template, 500µM dNTP, 0,2-0,4 µM je Primer, 0,75µl Enzym-Mix, 5µl des mitgelieferten 10x Reaktionspuffers Nr. 2.

Beispiel 1:

- 25 Ausgehend von Sequenzen des AHV-Sema (Ensser u. Fleckenstein (1995), J. General Virol. 76: 1063-1067) wurden PCR's und RACE-PCR's durchgeführt. Als Ausgangsmaterial hierfür diente humane cDNA aus Plazenta-Gewebe, an welche Adapter zur RACE-Amplifikation ligiert wurden (MarathonTM-cDNA Amplifikation Kit, Clontech Laboratories GmbH, Tullastraße 4, 69126 Heidelberg, Deutschland). Zunächst wurde mittels spezifischer Primer (Nr. 121234 + Nr. 121236, Tabelle 6) ein PCR-Fragment mit einer Länge von etwa 800bp (Basenpaaren) amplifiziert (PCR-Programm: (Taq60-60)). Dieses wurde kloniert und sequenziert (Taq-Dye-Deoxy-Terminator Sequenzierungs-Kit, Applied Biosystems, Foster: City, CA USA) Brunnenweg 13, Weilderstadt). Die Sequenzierung des PCR-Produkts ergab eine Sequenz, die eine hohe Homologie zu der DNA-Sequenz von AHV-Sema aufweist, identisch zu der Sequenz der beiden ESTs.

- 35 Ein PCR-Fragment von 600bp wurde mit dem Primerpaar (Nr. 121237 + Nr. 121239, Tabelle 6) identifiziert. Es zeigte sich, das es sich um Klone mit DNA-Sequenzen des selben Gens handelte.

Beispiel 2:

- 40 Das 800bp PCR-Fragment aus Beispiel 1 wurde radioaktiv markiert (Random-Priming nach der Methode von {Feinberg (1983) Anal. Biochem. 132:6-13}, mit ³²P-α-dCTP) und als Sonde für einen Multi-Tissue Northern-Blot (Human Multiple Tissue Northern Bot II, Clontech, Heidelberg, Germany), der mRNA-Proben aus den Geweben Milz, Thymus, Prostata, Testis, Ovarien, Dünndarm, Dickdarm und Leukozyten (PBL) enthält, verwendet. Dabei zeigte sich deutlich die Expression einer mRNA mit einer Länge von etwa 3.3kb in Milz und Keimdrüsen (Hoden, Eierstöcken), sowie schwächer in Thymus und Darm. Eine Hybridisierung eines Master-Blots (Dotblot mit RNA aus zahlreichen Geweben (Human RNA Master BlotTM, Clontech) bestätigte dieses Ergebnis und zeigte auch eine starke Expression in Plazenta-Gewebe.

- 50 Die Hybridisierung wurde für 16 Stunden unter stringenten Bedingungen (5xSSC, 50 mM Na-Phosphat pH 6.8, 50 % Formamid, 100 µg/ml Hefe-RNA) bei 42°C durchgeführt. Die Blots wurden stringent gewaschen (65°C, 0,2xSSC, 0.1 % SDS) und einem Fuji BAS2000 Phosphorimager TM exponiert

Beispiel 3:

- 55 Eine cDNA-Bibliothek aus humaner Milz, kloniert in dem Bakteriophagen Lambda gt10 (Human Spleen 5' STRETCH PLUS cDNA, Clontech) wurde mit dieser Sonde durchsucht und ein Lambda-Klon identifiziert. Die in diesem Klon inserierte cDNA mit einer Länge von 1.6kb wurde mittels PCR (ExpandTM Long Template PCR System, Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim) amplifiziert wobei die vektorspezifischen Primer Nr. 207608 + Nr. 207609 (Tabelle 6) verwendet wurden (flankierend der EcoRI-Klonierungsstelle) und das erhaltene PCR-

Fragment sequenziert. Dieser Klon enthielt das 5' Ende der cDNA und erweiterte die bekannte cDNA Sequenz auch nach 3'. Ausgehend von den neuen Teilsequenzen der cDNA wurden neue Primer für die RACE-PCR entwickelt (Nr. 232643, Nr. 232644, Nr. 233084, Tabelle 6). Zusammen mit einer verbesserten Thermocyclertechnik (PTC-200 von MJ-Research, Biozym Diagnostik GmbH, 31833 Hess. Oldendorf) mit deutlich besseren Leistungsdaten (Heiz- und Kühlrate) wurde ein 3'-RACE PCR-Produkt amplifiziert wobei die Primer Nr. 232644 bzw. Nr. 232643 und AP1 verwendet wurden und in den Vektor pCR2.1 (Invitrogen, De Schelp 12, 9351 NV Leek, Niederlande) kloniert. Das 3'-RACE PCR-Produkt wurde sequenziert und auf diese Weise das 3'Ende der cDNA identifiziert. Eine RACE-Amplifikation nach 5' (Primer Nr. 131990 bzw. Nr. 233084 und AP1) erweiterte das 5' Ende der cDNA um wenige Nukleotide und bestätigte den im identifizierten Lambda-Klon gefundenen Aminoterminus des H-SemaL.

Beispiel 4:

Ausgehend von einem kurzen murinen EST (Zuordnungs-Nr. AA260340) und einem daraus abgeleiteten Primer Nr. 260813 (Tabelle 6) und dem H-SemaL spezifischen Primern Nr. 121234 (Tabelle 6) wurde mittels PCR (Bedingungen: Taq52-60) ein DNA-Fragment mit einer Länge von ca. 840 bp muriner cDNA amplifiziert und in den Vektor pCR2.1 kloniert. Das dieses DNA-Fragment enthaltende Gen wurde M-SemaL genannt. Mit dem erhaltenen M-SemaL DNA-Fragment eine cDNA-Bank aus Mäuse-Milz (Mouse Spleen 5' STRETCH cDNA, Clontech) untersucht, wobei bereits mehrere Klone identifiziert werden konnten.

PCR (Taq60-30) mit den Primern Nr. 260812, Nr.260813 aus muriner, endothelialer cDNA lieferte ein PCR-Fragment mit einer Länge von 244 Basenpaaren. Die PCR-Ergebnisse zeigten, daß eine deutliche basale Expression in murinen Endothelzellen vorhanden ist, welche nach Stimulation mit dem Zytokin Interferon- γ und Lipopolysacchariden zurückgeht.

Beispiel 5:

Untersuchungen zur Chromosomalen Lokalisation wurden mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) durchgeführt. Dazu wurden Metaphase Chromosomen von Mensch und Maus, ausgehend von einer humanen Blutprobe bzw. der Mauszelllinie BINE 4.8 (Keyna et al. (1995) J. Immunol. 155, 5536-5542), hergestellt (Kraus et al. (1994) Genomics 23, 272-274). Die Objektträger wurden mit RNase und Pepsin behandelt (Liehr et al. (1995) Appl. Cytogenetics 21, 185-188). Für die Hybridisierung wurden 120 mg humane Nick-translatierte Semaphorin-Probe bzw. 200 mg einer entsprechenden Mausprobe verwendet. Die Hybridisierung wurde jeweils in Gegenwart von 4.0 μ g COT1-DNA und 20 μ g STD bei 37°C (3 Tage) in einer befeuchteten Kammer durchgeführt.

Die Objektträger wurden mit 50% Formamid/2x SSC (3 mal je 5 min bei 45°C) und dann mit 2 x SSC (3 mal je 5 min bei 37°C) gewaschen und die biotinylierte Probe mit dem FITC-Avidin-System (Liehr et al. (1995)), detektiert. Die Objektträger wurden mit Hilfe eines Fluoreszenz-Mikroskops ausgewertet. Es wurden 25 Metaphasen/Probe ausgewertet, wobei jedes Experiment doppelt durchgeführt wurde. Es zeigt sich, daß H-SemaL auf Chromosom 15q23 lokalisiert ist Chromosomal benachbart liegen der Locus für das Bardet-Biedl-Syndrom und Tay-Sachs Erkrankung (Hexosaminidase A).

Beispiel 6:

Die genomische Intron-Exon Struktur des H-SemaL Gens ist zum größten Teil aufgeklärt.

Genomische DNA Fragmente wurden ausgehend von 250 mg humaner genomischer DNA, die aus PHA stimulierten peripheren Lymphozyten (Blut) isoliert worden waren, amplifiziert. Kürzere Fragmente wurden mit Ampli Taq^R (Perkin Elmer), längere Fragmente mit dem Expanded Long Templat PCR System^R (Boehringer Mannheim) amplifiziert.

Durch PCR-Amplifikation konnte bisher fast der vollständige genomische Locus des H-SemaL kloniert und charakterisiert werden. Insgesamt konnten bereits mehr als 8888 bp der genomischen Sequenz bestimmt werden und so die Intron-Exon-Struktur des Gens weitgehend aufgeklärt werden.

Beispiel 7:

Expressionsklonierungen:

Da kein kompletter Klon des Semaphoringens aus der Lambda-gt10 cDNA-Bank isoliert werden konnte, und auch mittels PCR ein vollständiger Klon nicht zu erhalten war, wurde der kodierende Bereich der cDNA in 2 überlappenden Subfragmenten mittels PCR (XL62-6) mit Hilfe der Primer Nr. 240655 und Nr. 121339 für das N-terminale DNA-Fragment, sowie den Primern Nr. 240656 (enthält HindIII und Pml Schnittstellen) und Nr. 121234 für das C-terminale DNA-Fragment amplifiziert. Die erhaltenen DNA-Fragmente (Subfragmente) wurden in den Vektor pCR21 kloniert. Die beiden

Subfragmente wurden komplett sequenziert und schließlich die vollständige H-SemaL cDNA durch Insertion eines 0.6kb C-terminalen SstI-HindIII Restriktions-Fragments in das mit den Restriktionsenzymen SstI und HindIII geschnittene, das N-terminale DNA-Fragment enthaltende Plasmid, hergestellt. Aus diesem Plasmid pCR2.1-H-SemaL (gemäß Sequenz in Tabelle 7, SEQ ID NO. 34) wurde das komplette Gen mittels der EcoRI-Schnittstelle (in pCR2.1) und HindIII-Schnittstelle (in Primer Nr. 240656, Tabelle 6) herausgeschnitten und in einen entsprechend geschnittenen, konstitutiven Expressionsvektor pCDNA3.1(-)MycHisA (Invitrogen) ligiert. Aus dem resultierenden rekombinanten Plasmid pCDNA3.1(-)H-SemaL-MycHisA (gemäß Sequenz in Tabelle 8) wurde das EcoRI-ApaI Fragment (ohne Myc-His-Tag) herausgeschnitten und in den induzierbaren Vektor pIND ligiert (Ecdysone-Inducible Mammalian Expression System, Invitrogen), der zuvor ebenfalls mit EcoRI-ApaI geschnitten worden war. Das rekombinante Plasmid wurde mit pIND-H-SemaL-EA (Sequenz gemäß Tabelle 11) bezeichnet. Ein EcoRI-PmeI-Fragment (mit Myc-His-Tag) aus pCDNA3.1(-)H-SemaL-Myc-HisA (Sequenz gemäß Tabelle 9) wurde in einen mit EcoRI-EcoRV geschnittenen Vektor pIND eingesetzt. Das rekombinante Plasmid wurde mit pIND-H-SemaL-EE (Sequenz gemäß Tabelle 10) bezeichnet.

Ein Fusionsgen von H-SemaL mit Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) wurde hergestellt durch Ligation des mit PCR amplifizierten EGFP-Leserahmens (aus dem Vektor pEGFP-C1 (Clontech), mit Hilfe der Primer Nr. 243068 + Nr. 243069, Tag52-60) in die PmeI-Schnittstelle des Plasmids pCDNA3.1(-)H-SemaL-MycHisA wodurch das Plasmid pCDNA3.1(-)H-SemaL-EGFP-MycHisA (Sequenz gemäß Tabelle 9) erhalten wurde.

In den Tabellen 7 bis 13 bedeuten kleine Buchstaben die Sequenz von H-SemaL, Teilen oder Derivaten derselben und große Buchstaben die Sequenz des Plasmids.

20 Beispiel 8:

Zur Herstellung von H-SemaL spezifischen Antikörpern wurden cDNA-Fragmente von H-SemaL in prokaryotische Expressionsvektoren integriert, in *E. coli* exprimiert und die Semaphorin-Derivate aufgereinigt. Die Semaphorin-Derivate wurden als Fusionsproteine mit einem His-Tag exprimiert. Dementsprechend wurden Vektoren verwendet, die die Sequenz für ein His-Tag enthalten und eine Integration des Semaphorin cDNA-Fragments im Leserahmen ermöglichen. Ein N-terminales 6xHistidin-Tag ermöglicht z.B. eine Aufreinigung mittels Nickel-Chelat-Affinitätschromatographie (Qiagen GmbH, Max-Volmer Straße 4, 40724 Hilden):

1. Der für die Aminosäuren 179-378 kodierende Teil der H-SemaL cDNA wurde mittels PCR mit den Primern Nr. 150788 und Nr. 150789 amplifiziert und dieses DNA-Fragment in den Vektor pQE30 (Qiagen), der zuvor mit den Restriktionsenzymen BamHI und HindIII geschnitten worden war, ligiert (Konstrukt pQE39-H-SemaL-BH (Sequenz gemäß Tabelle 12)).

2. Der für die C-terminalen Aminosäuren 480-666 kodierende Abschnitt der H-SemaL cDNA wurde mit den Restriktionsenzymen SstI und HindIII aus dem Plasmid pCR 2.1 geschnitten und in den Vektor pQE31 (Qiagen), der zuvor mit SstI und HindIII geschnitten worden war ligiert (Konstrukt pQE31-H-SemaL-SH (Sequenz gemäß Tabelle 13)).

Die korrekte Integration der Sequenzen im richtigen Leserahmen wurde durch DNA-Sequenzierung überprüft. Die Fusionsproteine, bestehend aus einem N-terminalen 6xHistidin-Tag und einem Teil des Semaphorins H-SemaL wurden mittels Ni^{2+} -Affinitätschromatographie aufgereinigt. Die aufgereinigten Fusionsproteine wurden zur Immunisierung von verschiedenen Tieren (Hase, Huhn, Maus) benutzt.

Beispiel 9:

FACS-Analyse verschiedener Zelltypen (Figuren 4 und 5)

Die Zellen (ca. $0.2-0.5 \times 10^6$) wurden mit FACS-Puffer gewaschen (Phosphate-buffered Saline (PBS) mit 5% fötalem Kälberserum (FCS) und 0.1% Na-Azid) und dann jeweils (auf Eis) für 1 Stunde mit den Antisera inkubiert.

Als primäre Antikörper dienten für die Kontrolle (Overlay Hühner-Präimmunserum (1 : 50) und für den spezifischen Nachweis (Spezifische Färbung) ein H-SemaL spezifisches Hühner-Antiserum (1 : 50).

Das spezifische Antiserum mit Antikörpern gegen Aminosäuren (Aa) 179-378 (mit N-terminalem His-Tag) von H-SemaL wurde durch Immunisierung von Hühnern mit dem durch Ni-Chelat-Affinitätschromatographie gereinigten Protein erzeugt (wie in Beispiel 8 beschrieben).

Als zweiter Antikörper wurde ein FITC-markierter anti-Huhn F(ab') Antikörper aus Kaninchen verwendet (Dianova Jackson Laboratories, Best.-Nr. 303-095-006, Hamburg, Deutschland) (1mg/ml).

Für die CD100-Färbung: wurde ein Rabbit-anti-Maus IgG, FITC-markiert verwendet. Der zweite Antikörper wurde jeweils in 1 : 50 Verdünnung in FACS-Puffer eingesetzt.

Dann wurden die Zellen gewaschen, in PBS resuspendiert und im FACS analysiert. Die FACS-Analyse wurde mit

einem FACS-Trak Gerät (Becton—Dickinson) durchgeführt Prinzip: Eine Einzelzellsuspension wird in einen Messkanal vorbeigeleitet, dort werden die Zellen mit Laserlicht von 488nm bestrahlt und so Fluoreszenzfarbstoffe (FITC) angeregt. Gemessen werden Streulicht nach vorne (forward scatter, FSC: korreliert mit der Zellgröße), zur Seite (sideward scatter, SSC: korreliert mit dem Granulargehalt: bei unterschiedlichen Zelltypen unterschiedlich) und Fluoreszenz im Kanal 1 (FL 1) (für Wellenlängen im FITC Emissionsbereich, max. bei 530nm). Auf diese Weise wurden je 10000 Ereignisse (Zellen) gemessen.

Der Dotplot (Figuren 4a - k) (jeweils linke Abbildung): FSC gegen SSC (Größe gegen Granulargehalt/Streuung), darin eingegrenzt ist die im rechten Fenster (jeweils zugehörige rechte Abbildung) analysierte (einheitliche) Zellpopulation von ähnlicher Größe und Granulargehalt. Das rechte Fenster zeigt die Intensität von FL1 (X-Achse) gegen die Zahl der Ereignisse (Y-Achse), also eine Häufigkeitsverteilung.

Hierbei ist jeweils das Ergebnis mit dem Kontrollserum (nichtgefüllte Kurve) dem Ergebnis der spezifischen Färbung (ausgefüllte Kurve) überlagert. Eine Verschiebung der Kurve für die spezifische Färbung gegenüber der Kontrolle nach rechts entspricht einer Expression von H-SemaL in den entsprechenden Zellen. Je weiter die Verschiebung, desto stärker ist die Expression.

Für FACS Analyse verwendete Zelllinien:

a) Zelllinie U937

American Type Culture Collection ATCC; ATCC Nummer: CRL-1593 Name: U-937

Gewebe: lymphoma; histiocytic; Monozytenähnlich

Species: human;

Hinterleger: H. Koren

b) Zelllinie THP-1

ATCC Nummer: TIB-202

Gewebe: monocyte; acute monocytic leukemia

Species: human

Hinterleger: S. Tsuchiya

c) Zelllinie K-562

ATCC Nummer: CCL-243

Gewebe: chronic myelogenous leukemia

Species: human;

Hinterleger H.T. Holden

d) Zelllinie L-428

DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, DSMZ Nr: ACC 197

Zelltyp: human Hodgkin's lymphoma

e) Zelllinie Jurkat

DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und zellkulturen GmbH, DSMZ Nr: ACC 282

Zelltyp: human T cell leukemia

f) Zelllinie Daudi

ATCC Nummer: CCL-213

Gewebe: Burkitt's lymphoma; B lymphoblast; B Zellen

Species: human

Hinterleger: G. Klein

g) Zelllinie LCL

EBV-transformierte lymphoblastoide B-Zelllinie.

h) Zelllinie Jiyoye (P-2003)

ATCC Nummer: CCL-87

Gewebe: Burkitt's lymphoma; B Zellen; B lymphocyte

Species: human

Hinterleger: W. Henle

i) CBL-Mix57

humane T-Zelllinie (isoliert aus Blut) transformiert mit rekombinantem H. Saimiri (Wild-typ ohne Deletion)

j) CBL-Mix59

humane T-Zelllinie (isoliert aus Blut) transformiert mit H. Samiri (Deletion von ORF71).

Beispiel 10: Proteingel und Western-Blot

Sekretierbare humane SemaL (Aminosäuren 42-549 in Tabelle 4 (ohne Signalpeptid und ohne Transmembrandomäne) wurde in das Plasmid pMelBac-A (Invitrogen, De Sehelp, Leck, Niederlande, Cv 1950-20) kloniert und auf diese

Weise das Plasmid pMelBacA-H-SemaL (Länge 6622bp) erzeugt (Tabelle 15, Figur 8). Das H-SemaL Derivat wurde im Baculovirus-System (Bac-N-Blue, Invitrogen) exprimiert. Die Expression wurde in den Insekten-Eizellen abgeleiteten Zelllinien Sf9 (von *Spodoptera flugiperda*) und High Five™ (von *Trichoplusia ni*, U.S. Pat. No. 5,300,435, gekauft von Invitrogen) durch Infektion mit den rekombinanten, plaquegereinigten Baculoviren ausgeführt.

5 Die Expression wurde nach den Angaben des Herstellers durchgeführt.

Anschließend wurden die Proteine in einem Gel aufgetrennt und das H-SemaL Derivat im Western-Blot nachgewiesen. Die Detektion wurde mit dem H-SemaL spezifischen Hühnerantiserum (vergl. Beispiel 8 und Figur 7) (Verdünnung: 1:100) durchgeführt. Der spezifische Hühnerantikörper wurde mit anti-IgY-HRP Konjugat (Verdünnung: 1:3000, vom Kaninchen; Dianova Jackson Laboratories) nach Angaben des Herstellers nachgewiesen.

10

Beispiel 11: Herstellung von pMelBacA-HSEMAL

Der rekombinante Vektor (pMelBacA-HSEMAL, 6622bp) wurde hergestellt, indem ein entsprechendes DNA-Fragment, das für die Aminosäuren 42-649 von H-SemaL kodiert, in den Vektor pMelBacA (4,8 kb, Invitrogen) kloniert wurde (vergl. Annotation zu pMelBacA-H-SemaL). Die Klonierung erfolgte über BamHI und EcoRI in frame hinter die in dem Vektor vorliegende Signalsequenz („honeybee melittin signal sequence“). Ein entsprechendes H-SemaL DNA-Fragment wurde mit dem Primerpaar H-Sema 1 baculo 5' und H-Sema 1 baculo 3' amplifiziert.

Primer zur Amplifikation (TaKaRa Ex Taq-Polymerase) und Klonierung:

„H-Sema 1 baculo 5'“, zur Amplifikation ohne Signalsequenz und zur Einführung einer BamHI-Schnittstelle

20 5'-CCGGATCCGCCAGGGCCACCTAAGGAGCGG-3' (SEQ ID NO: 43)

„H-Sema 1 baculo 3'“, zur Amplifikation ohne Transmembrandomäne und zur Einführung einer EcoRI-Schnittstelle

5'-CTGAATTCAGGAGCCAGGGCACAGGCATG-3' (SEQ ID NO: 44).

Abbildungen:

25

Figur 1:

Gewebespezifische Expression von H-SemaL

30 A) Mehrfach-Gewebe Northern Blot (Clontech, Heidelberg, Deutschland). Von links nach rechts sind aufgetragen: Je 2 µg Poly-A-RNA pro Spur aus Milz, Thymus, Prostata, Hoden, Eierstöcken, Dünndarm, Dickdarm Mukosa, peripheren (Blut-) Leukozyten. Größenstandards sind markiert.

Die Blots wurden unter stringenten Bedingungen mit einer 800 Basenpaaren langen H-SemaL Probe hybridisiert.

35

Figur 2:

Schematische Darstellung der Klonierung der H-SemaL cDNA und der genomischen Organisation der H-SemaL kodierenden Sequenzen (H-SemaL Gen)

40 Oben: Lokalisation der EST-Sequenzen (Zugangsnummern; Lage der EST-Sequenzen ist relativ zur AHV-Sema Sequenz dargestellt).

Darunter: Amplifizierte PCR- und RACE-Produkte sowie die Position der cDNA Klone im Bezug auf die Lokalisation in der vollständigen H-SemaL cDNA und dem offenen Leserahmen (ORF) für das kodierte Protein.

Unten: Relative Position der Exons im H-SemaL Gen im Bezug auf die genomische Sequenz.

45 Die Position der verwendeten Oligonukleotid Primer ist durch Pfeile angezeigt

Figur 3:

50 Phylogenetischer Baum: Erhalten durch mehrfaches Alignment der aufgeführten Semaphorin Sequenzen. Aufgrund der Gruppierung der Semaphorine in dem phylogenetischen Baum kann auf deren phylogenetische Verwandtschaft geschlossen werden.

Figur 4:

55 FACS Analyse der H-SemaL Expression in verschiedenen Zelllinien bzw. verschiedenen Zelltypen (vergl. Beispiel 8).

Figur 5:

Vergleichende Analyse der CD 100 und H-SemaL Expression (vergl. Beispiel 9).

5 Figur 6: Expression von sekretierbarem humanen SEMAL (H-SemaL) in HiFive und Sf3-Zellen (vergl. Beispiel 10).

(Aa 42-649 in pMelBac-A (Invitrogen) im Baculovirus-System (Bac-N-Blue, Invitrogen) Detektion mit spezifischem Hühner-Antiserum (1:100) und anti-IgY-HRP Konjugat (1:3000, vom Kaninchen, Jackson Lab.)

1,4,6 uninfizierte HiFive Zellen (serumfrei)

10 2,3,5,7,8 mit rekombinantem Baculovirus infizierte HiFive Zellen (serumfrei)

M Rainbow molecular weight marker (Amersham RPN756)

9,10 infizierte Sf9 Zellen (serumhaltiges Medium).

Figur 7: Spezifität des Antiserums

15

Spuren 1-3: Huhn 1; Spuren 4-6: Huhn 2

Spuren 1 und 4: Präimmunserum

Spuren 2 und 5: 60. Immunisierungstag

Spuren 4 und 6: 105. Immunisierungstag

20 Immunisiert wurde mit den Aminosäuren 179-378 von H-SemaL (mit aminoterminalen His-Tag) (vergl. Beispiel 8, Punkt 1.)

Figur 8: Abbildung der Plasmidkarte von pMelBacA-HSEMAL

25 Das rekombinante Plasmid wurde wie in Beispiel 11 beschrieben, hergestellt.

30

35

40

45

50

55

Tabelle 1: Verschiedene Subtypen von Semaphorinen aus verschiedenen Spezies

Name	Synonym	Spezies		Referenz
H-Sema III	(H-SemaD)	Mensch	Sez.	(Kolodkin et al. 1993)
CD-100		Mensch	TM, IC; CD45 assoziiert, in T-Zellen exprimiert	(Hall et al. 1996)
H-Sema V	(H-SemaA)	Mensch	Sez.; Locus 3p21.3	(Sekido et al. 1996; Roche et al. 1996)
H-Sema IV	(H-Sema 3F)	Mensch	Sez.; Locus 3p21.3	(Xiang et al. 1996; Sekido et al. 1996)
H-SemaE		Mensch	Sez.; am 3'Ende von M-SemaE divergierend (Leserahmen im Alignment verbessert)	AB000220 (Yamada 1997 unpublished)
H-SemaK	KIAA0331	Mensch	Sez.;	(Nagase et al. 1997)
H-SemaL	SEMAL	Mensch	TM, kein IC	Diese Anmeldung
M-SemaA		Maus	Sez.	(Püschel et al. 1995)
M-SemaB		Maus	TM, IC	(Püschel et al. 1995)
M-SemaC		Maus	TM, IC	(Püschel et al. 1995)
M-SemaD	M-Sema III	Maus	Sez.	(Messersmith et al. 1995; Püschel et al. 1995)
M-SemaE		Maus	Sez.; 5 partielle Sequenz	(Püschel et al. 1995)
M-SemaF1	M-SemaF	Maus	TM, IC	(Inagaki et al. 1995)
M-SemaG2	M-SemaG	Maus	TM, IC; exprimiert in lymphoiden Zellen, Maus-Homolog zu CD100	(Funayama et al. 1996)

Name	Synonym	Spezies		Referenz
M-Sema-F2	M-Sema-F	Maus	TM, IC; Thrombospondin-Motiv	(Adams et al. 1996)
M-SemaG1	M-SemaG	Maus	TM, IC; Thrombospondin-Motiv	(Adams et al. 1996)
M-SemaH		Maus	Sez.	(Christensen 1996 unpub) Z80941
M-SemaVia		Maus	TM, IC	(Zhou et al. 1997)
M-SemaL	SemaL	Maus	Partielle Sequenz	Diese Anmeldung
Collapsin-1		Huhn	Sez.	(Luo et al. 1993)
Collapsin-2		Huhn	Sez.	(Luo et al. 1995)
Collapsin-3		Huhn	Sez.	(Luo et al. 1995)
Collapsin-4		Huhn	Partielle Sequenz	(Luo et al. 1995)
Collapsin-5		Huhn	Sez.	(Luo et al. 1995)
R-Sema III		Ratte	Sez.	(Giger et al. 1996)
T-Sema I		Tribolium confusum	TM, IC	(Kolodkin et al. 1993)
Ce-Sema I		C.elegans	TM, IC	U15667 (Roy 1994 unpublished)
G-Sema I	Fasciclin-IV	Grashüpfer	TM, IC	(Kolodkin et al. 1992)
D-Sema I		Drosophila	TM, IC	(Kolodkin et al. 1993)
D-Sema II		Drosophila	Sez.	(Kolodkin et al. 1993)
AHV-Sema		AHV-1	Sez.	(Ensser and Fleckenstein, 1995)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Name	Synonym	Spezies		Referenz
ORF-A39		Vaccinia	Sez.	(Kolodkin et al. 1993)
ORF-A39-homolog		Variola	Sez.;	(Kolodkin et al. 1993)

TM: Transmembrandomäne
Sez: sezerniert
IC: vermutlich intrazelluläres zytoplasmatisches Sequenz-Motiv

Tabelle 2: cDNA-Sequenz von H-SemaL (2636 Nukleotide) (SEQ ID NO.: 1)

```

5      1      cggggccacg ggatgacgcc tcctccgccc ggacgtgccg cccccagcgc
      51      accgcgcgcc cgcgtccctg gccgcgcggc tcggttgggg cttccgctgc
     101      ggctgcggct gctgctgctg ctctgggcgg ccgccgcctc cccccagggc
     151      cacctaagga gcggaccccc catcttcgcc gtctggaaag gccatgtagg
    201      gcaggaccgg gtggactttg gccagactga gccgcacacg gtgcttttcc
    251      acgagccagg cagctcctct gtgtgggtgg gaggacgtgg caaggtctac
    301      ctctttgact tccccgaggg caagaacgca tctgtgcgca cgggtgaatat
    351      cggctccaca aaggggtcct gtctggataa gcgggactgc gagaactaca
    401      tcactctcct ggagaggcgg agtgaggggc tgctggcctg tggcaccaac
    451      gcccggcacc ccagctgctg gaacctggtg aatggcactg tgggtgccact
    501      tggcgagatg agaggctacg ccccttcag cccggacgag aactccctgg
    551      ttctgtttga aggggacgag gtgtattcca ccatccggaa gcaggaatac
    601      aatgggaaga tccctcgggt ccgccgcac cggggcgaga gtgagctgta
    651      caccagtgat actgtcatgc agaaccacaa gttcatcaaa gccaccatcg
    701      tgcaccaaga ccaggcttac gatgacaaga tctactactt cttccgagag
    751      gacaatcctg acaagaatcc tgaggctcct ctcaatgtgt cccgtgtggc
    801      ccagttgtgc aggggggacc aggggtggga aagttcactg tcagtctcca
    851      agtggaacac ttttctgaaa gccatgctgg tatgcagtga tgctgccacc
    901      aacaagaact tcaacaggct gcaagacgtc ttcctgctcc ctgaccccag
    951      cggccagtgg agggacacca ggggtctatg tgttttctcc aacctctgga
   1001      actactcagc cgtctgtgtg tattccctcg gtgacattga caaggtcttc
   1051      cgtacctcct cactcaaggg ctaccactca agccttccca acccgcgggc
   1101      tggcaagtgc ctcccagacc agcagccgat acccacagag accttcagg
   1151      tggctgaccg tcacccagag gtggcgcaga gggtgagacc catggggcct
   1201      ctgaagacgc cattgttcca ctctaaatac cactaccaga aagtggcctg
   1251      tcaccgcatg caagccagcc acggggagac ctttcatgtg ctttacctaa
   1301      ctacagacag gggcactatc cacaaggtgg tggaaccggg ggagcaggag
   1351      cacagcttcg cttcaacat catggagatc cagcccttcc gccgcgcggc
   1401      tgccatccag accatgtcgc tggatgctga gcggaggaag ctgtatgtga
   1451      gctcccagtg ggaggtgagc caggtgcccc tggacctgtg tgaggtctat
   1501      ggcgggggct gccacggttg cctcatgtcc cgagaccctt actgcggctg
   1551      ggaccagggc cgctgcacat ccatctacag ctccgaacgg tcagtgtctg
   1601      aatccattaa tccagccgag ccacacaagg agtgtcccaa ccccaaacca
   1651      gacaaggccc cactgcagaa ggtttccctg gcccacaaact ctgcgtacta
   1701      cctgagctgc cccatggaat cccgccacgc cacctactca tggcgccaca

```

55

1751 aggagaacgt ggagcagagc tgcgaacctg gtcaccagag ccccaactgc
 1801 atcctgttca tcgagaacct cacggcgagc cagtacggcc actacttctg
 5 1851 cgaggcccag gagggtcctt acttccgca ggctcagcac tggcagctgc
 1901 tgcccagga cggcatcatg gccgagcacc tgctgggtca tgcctgtgcc
 1951 ctggctgcct cctctggct ggggtgtgtg cccacactca ctcttggtt
 2001 gctggccac tagggcctcc cgaggtggg catgcctcag gcttctgcag
 10 2051 cccagggcac tagaacgtct cactcaga gccggctggc ccgggagctc
 2101 cttgcctgcc acttcttcca ggggacagaa taaccagtg gaggatgcca
 2151 ggcttgaga cgtccagccg caggcggtg ctgggccccca ggtggcgcac
 2201 ggatggtgag gggctgagaa tgagggcacc gactgtgaag ctggggcatc
 15 2251 gatgaccaa gactttatct tctggaaaat atttttcaga ctctcaaac
 2301 ttgactaat gcagcgatgc tccagccca agagcccatg ggtcggggag
 2351 tgggtttgga taggagagct gggactccat ctgaccctg gggctgaggc
 2401 ctgagtcctt ctggactctt ggtaccaca ttgcctcctt cccctccctc
 20 2451 tctcatggct ggggtgctgg tgttctgaa gaccagggc taccctctgt
 2501 ccagccctgt cctctgcagc tccctctctg gtctgggtc ccacaggaca
 2551 gccgccttgc atgtttattg aaggatgtt gctttccgga cggaaggagc
 2601 gaaaaagctc tgaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaa

Tabelle 3: Nukleotidsequenz der cDNA von M-SemaL (partiell, 1195 Nukleotide)
 (SEQ ID NO.: 2)

1 cggggctgag ggatgacgcc tctctctccc ggacgtgccg cccccagcgc
 51 accgcgcgcc cgcgtcctca gcctgccggc tcggttcggg ctcccgctgc
 35 101 ggctgcggct tctgtggtg ttctgggtgg ccgccgcctc cgccaaggc
 151 cactcgagga gcggaccccg catctccgcc gtctggaaag ggcaggacca
 201 tgtggacttt agccagcctg agccacacac cgtgcttttc catgagccgg
 251 gcagcttctc tgtctgggtg ggtggacgtg gcaaggctta ccacttcaac
 40 301 ttccccgagg gcaagaatgc ctctgtgcgc acggtgaaca tcggctccac
 351 aaaggggctc tgtcaggaca aacaggactg tgggaattac atcactcttc
 401 tagaaaggcg gggtaatggg ctgctggtct gtggcaccaa tgcccgaag
 45 451 cccagctgct ggaacttggg gaatgacagt gtggtgatgt cacttgggtg
 501 gatgaaaggc tatgccccct tcagcccgga tgagaactcc ctggttctgt
 551 ttgaaggaga tgaagtgtac tctaccatcc ggaagcagga atacaacggg
 601 aagatccctc ggtttcgacg cattcggggc gagagtgaac tgtacacaag
 50 651 tgatacagtc atgcagaacc cacagttcat caaggccacc attgtgcacc
 701 aagaccaagc ctatgatgat aagatctact acttcttcg agaagacaac
 751 cctgacaaga accccgaggc tctctcaat gtgtcccag tagcccagtt

801 gtgcaggggg gaccaggggtg gtgagagttc gttgtctgtc tccaagtgga
 851 acaccttcct gaaagccatg ttggtctgca gcgatgcagc caccaacagg
 5 901 aacttcaatc ggctgcaaga tgtcttcctg ctccctgacc ccagtggcca
 951 gtggagagat accaggggtct atggcgtttt ctccaacccc tggaactact
 1001 cagctgtctg cgtgtattcg cttggtgaca ttgacagagt cttccgtacc
 1051 tcatcgctca aaggctacca catgggcctt tccaaccctc gacctggcat
 1101 gtgcctccca aaaaagcagc ccataccac agaaaccttc caggtagctg
 1151 atagtcaccc agaggtggct cagaggtggg aacctatggg gcccc

15 Tabelle 4: Aminosäuresequenz von H-SemaL (666 Aminosäuren)
 (SEQ ID NO.: 3)

20 1 MTPPPPGRAA PSAPRARVPG PPARLGLPLR LRLLLLLWAA AASAQGHLS
 51 GPRIFAVWKG HVGQDRVDFG QTEPHTVLFH EPGSSSVWVG GRGKVLFD
 101 PEGKNASVRT VNIGSTKGSC LDKRDCENYI TLLERRSEGL LACGTNARHP
 151 SCWNLVNGTV VPLGEMRGYA PFSPDENSLV LFEGDEVYST IRKQEYNGKI
 25 201 PRFRRIRGES ELYTSDTVMQ NPQFIKATIV HQDQAYDDKI YYFFREDNPD
 251 KNPEAPLNVS RVAQLCRGDQ GGESSLSVSK WNTFLKAMLV CSDAATNKNF
 301 NRLQDVFLP DPSCQWRDTR VYGVFSNPWN YSAVCVYSLG DIDKVFTSS
 351 LKGYHSSLPN PRPGKCLPDQ QPIPTETFQV ADRHPEVAQR VEPMGLKTP
 30 401 LFHSKYHYQK VAVHRMQASH GETFHVLYLT TDRGTIHKVV EPGEQHSFA
 451 FNIMEIQPFR RAAAIQTMSL DAERRKLYVS SQWEVSQVPL DLCEVYGGGC
 501 HGCLMSRDPY CGWDQGRCS ISYSSERSVLQ SINPAEPHKE CPNPKPKAP
 551 LQKVS LAPNS RYYLSCPMES RHATYSWRHK ENVEQSCEPG HQSPNCILFI
 35 601 ENLTAQQYGH YFCEAQEGSY FREAQHWOLL PEDGIMAEHL LGHACALAAS
 651 LWLGVLPILT LGLLVH

40 Tabelle 5: (Partielle) Aminosäuresequenz von M-SemaL (394 Aminosäuren, entspricht Position 1-396 von
 H-SemaL) (SEQ ID NO.: 4)

45 1 MTPPPPGRAA PSAPRARVLS LPARFGLPLR LRLLLVFWVA AASAQHSRS
 51 GPRI SAVWKG QDHVDFSQPE PHTVLFHEPG SFSVWVGGRG KVIHFNPEG
 101 KNASVRTVNI GSTKGSCQDK QDCGNYITLL ERRGNGLLVC GTNARKPSCW
 151 NLVND SVVMS LGEMKGYAPF SPDENSLVLF EGDEVYSTIR KQEYNGKIPR
 50 201 FRRIRGESEL YTS DTVMQNP QFIKATIVHQ DQAYDDKIYY FFREDNPDKN
 251 PEAPLNVS RV AQLCRGDQGG ESSLSVSKWN TFLKAMLVCS DAATNRNFR

55

301 LQDVFLLPDP SGQWRDTRVY GVFSNPWNYS AVCVYSLGDI DRVFTSSLK
 351 GYHMGLSNPR PGMCLPKKQP IPTETFQVAD SHPEVAQRVE PMGP

5

Tabelle 6: Synthetische Oligonukleotide, (Eurogentec, Seraing, Belgien)

10

Nummer des Nukleotidsequenz des Primers (der synthetischen
 Primers/Bezeichnung Oligonukleotide)

15

91506/AP2	actcactatagggctcgagcggc	(SEQ ID NO.: 5)
121234	agccgcacacggtgcttttc	(SEQ ID NO.: 6)
121235/Est 2	gcacagatgcgttcttgccc	(SEQ ID NO.: 7)
121236/Est 3	accatagaccctggtgtccc	(SEQ ID NO.: 8)
121237/Est 4	gcagtgatgctgccaccaac	(SEQ ID NO.: 9)
121238	ccagaccatgtcgctggatg	(SEQ ID NO.: 10)

20

25

30

35

40

45

50

55

EP 0 892 047 A2

	121239/Est 6	acatgaggcaaccgtggcag	(SEQ ID NO.: 11)
	131989/AP1	ccatcctaatacgaactcactatagggc	(SEQ ID NO.: 12)
5	131990/Est 7	aggtagaccttgccacgtcc	(SEQ ID NO.: 13)
	131991	gaacttcaacaggctgcaagacg	(SEQ ID NO.: 14)
	131992	atgctgagcggagggaagctg	(SEQ ID NO.: 15)
	131993	ccgccatacacctcacacag	(SEQ ID NO.: 16)
10	150788	ctggaagctttctgtgggtatcggtgc	(SEQ ID NO.: 17)
	150789	tttggatccctggttctgtttgaag	(SEQ ID NO.: 18)
	167579/cDNA	ttctagaattcagcgccgctttttttttttttttttttttttttttttttttttttvn	
15	Synthese Primer	(SEQ ID NO.: 19)	
	168421	ggggaaagtctactgtcagtcctccaag	(SEQ ID NO.: 20)
	168422	gggaatacacacagacggctgagtag	(SEQ ID NO.: 21)
	207608/	agcaagttcagcctggttaagt	(SEQ ID NO.: 22)
20	Amplifikation von λ gt10 Insert		
	207609/	ttatgagtatttcttccaggg	(SEQ ID NO.: 23)
	Amplifikation von λ gt 10 Insert		
25	232643/Est 13	ccattaatccagccgagccacacaag	(SEQ ID NO.: 24)
	232644/Est 14	catctacagctccgaacggctcagtg	(SEQ ID NO.: 25)
	233084	cagcgggaagccccaaccgag	(SEQ ID NO.: 26)
	240655/hs 5	gggatgacgcctcctccgcccg	(SEQ ID NO.: 27)
30	240656/hs 3	aagcttcacgtggaccagcaagccaagagt	(SEQ ID NO.: 28)
	240657/hs 3c	aagctttttccgtccttccgtccgg	(SEQ ID NO.: 29)
	243068	atggtgagcaagggcgaggagctg	(SEQ ID NO.: 30)
	243069	cttgtagcagctcgtccatgccgag	(SEQ ID NO.: 31)
35	260812	GGGTGGTGAGAGTTCTGTCTGTC	(SEQ ID NO.: 32)
	260813	GAGCGATGAGGTACGGAAGACTCTG	(SEQ ID NO.: 33)

Tabelle 7: Nukleotidsequenz des rekombinanten Plasmids pCR2.1-H-SemaL (SEQ ID NO.: 34)

40	1	AGCGCCCAAT	ACGCAAACCG	CCTCTCCCCG	CGCGTTGGCC	GATTCATTAA
	51	TGCAGCTGGC	ACGACAGGTT	TCCCGACTGG	AAAGCGGGCA	GTGAGCGCAA
	101	CGCAATTAAT	GTGAGTTAGC	TCATTCATTA	GGCACCCCAG	GCTTTACACT
45	151	TTATGCTTCC	GGCTCGTATG	TTGTGTGGAA	TTGTGAGCGG	ATAACAATTT
	201	CACACAGGAA	ACAGCTATGA	CCATGATTAC	GCCaagcttc	acgtggacca
	251	gcaagccaag	agtgagtgtg	ggcagcacc	ccagccagag	ggaggcagcc
	301	agggcacag	catgaccag	caggtgctcg	gccatgatgc	cgctcctcggg
50	351	cagcagctgc	cagtgtctgag	cctcgcgga	gtaggagccc	tcctgggcct
	401	cgcagaagta	gtggccgtac	tgctgcgcg	tgaggttctc	gatgaacagg

55

451 atgcagttgg ggctctggtg accaggttcg cagctctgct ccacgttctc
 501 cttgtggcgc catgagtagg tggcgtggcg ggattccatg gggcagctca
 551 ggtagtagcg agagtttggg gccaggga aa ccttctgcag tggggccttg
 601 tctggtttgg ggttgggaca ctcttgtgt ggctcggtg gattaatgga
 651 ttgcagcact gaccgttcgg agctgtagat ggagatgcag cggccctggt
 701 cccagccgca gtaggggtct cgggacatga ggcaaccgtg gcagcccccg
 751 ccatagacct cacacaggtc caggggcacc tggctcacct cccactggga
 801 gctcacatac agcttcctcc gctcagcatc cagcgacatg gtctggatgg
 851 cagccgcgcg gcggaagggc tggatctcca tgatgttgaa ggcaagctg
 901 tgctcctgct ccccggttc caccaccttg tggatagtgc ccctgtctgt
 951 agttaggtaa agcacatgaa aggtctcccc gtggctggct tgcagcggt
 1001 gaacggccac tttctggtag tggatttag agtgaacaa tggcgtcttc
 1051 agaggcccca tgggctccac cctctgcgcc acctctgggt gacggtcagc
 1101 cacctggaag gtctctgtgg gtatcggtg ctggtctggg aggcacttgc
 1151 caggccgcgg gttgggaagg cttgagtgg agcccttgag tgaggaggta
 1201 cggaagacct tgtcaatgtc accgaggga tacacacaga cggctgagta
 1251 gttccagggg ttggagaaaa caccatagac cctggtgtcc ctccactggc
 1301 cgctggggtc agggagcagg aagacgtct gcagcctgtt gaagtctctg
 1351 ttggtggcag catcactgca taccagcatg gctttcagaa aagtgttcca
 1401 cttggagact gacagtgaac tttccccacc ctggtcccc ctgcacaact
 1451 gggccacacg ggacacattg agaggagcct caggattctt gtcaggattg
 1501 tcctctcgga agaagtagta gatcttgta tcgtaagcct ggtcttggtg
 1551 cacgatggtg gctttgatga actgtgggt ctgcatgaca gtatcactgg
 1601 tgtacagctc actctcgccc cggatgcggc ggaaccgagg gatcttccca
 1651 ttgtattcct gcttcggat ggtggaatac acctcgtccc cttcaaacag
 1701 aaccagggag ttctcgtccg ggctgaagg ggcgtagcct ctcactctgc
 1751 caagtggcac cacagtcca ttcaccaggt tccagcagct ggggtgccgg
 1801 gcgttggtgc cacaggccag cagcccctca ctccgcctct ccaggagagt
 1851 gatgtagttc tcgcagtcct gcttatccag acaggacccc tttgtggagc
 1901 cgatattcac cgtgcgcaca gatgcgttct tgccctcggg gaagtcaaag
 1951 aggtagacct tgccacgtcc tcccaccac acagaggagc tgcctggctc
 2001 gtggaaaagc accgtgtgcg gctcagtcg gccaaagtcc acccggtcct
 2051 gccctacatg gcctttccag acggcgaaga tgcgggggtcc gtccttagg
 2101 tggccctggg cggaggcggc ggccgcccag agcagcagca gcagccgcag
 2151 ccgcagcggg agccccaacc gagccggcg gccagggacg cgggcgcgcg
 2201 gtgcgctggg ggcggcacgt ccgggcggag gaggcgtcat cccaagccga
 2251 attcTGCAGA TATCCATCAC ACTGGCGGCC GCTCGAGCAT GCATCTAGAG
 2301 GGGCCAATTC GCCCTATAGT GAGTCGTATT ACAATTCAT GGCCTCGTT
 2351 TTACAACGTC GTGACTGGGA AAACCCTGGC GTTACCAAC TTAATCGCCT

2401 TGCAGCACAT CCCCCTTTCG CCAGCTGGCG TAATAGCGAA GAGGCCCCGA
 2451 CCGATCGCCC TTCCCAACAG TTGCGCAGCC TGAATGGCGA ATGGGACGCG
 5 2501 CCCTGTAGCG GCGCATTAAAG CGCGGCGGGT GTGGTGGTTA CGCGCAGCGT
 2551 GACCGCTACA CTTGCCAGCG CCCTAGCGCC CGCTCCTTTC GCTTTCTTCC
 2601 CTTCTTTTCT CGCCACGTTT GCCGGCTTTC CCCGTCAAGC TCTAAATCGG
 2651 GGGCTCCCTT TAGGGTTCCG ATTTAGAGCT TTACGGCACC TCGACCGCAA
 10 2701 AAAACTTGAT TTGGGTGATG GTTCACGTAG TGGGCCATCG CCCTGATAGA
 2751 CGGTTTTTCG CCCTTTGACG TTGGAGTCCA CGTTCTTTAA TAGTGGACTC
 2801 TTGTTCCAAA CTGGAACAAC ACTCAACCCT ATCGCGGTCT ATTCTTTTGA
 2851 TTTATAAGGG ATTTTGCCGA TTTCGGCCTA TTGGTTAAAA AATGAGCTGA
 15 2901 TTTAACAAAT TCAGGGCGCA AGGGCTGCTA AAGGAACCGG AACACGTAGA
 2951 AAGCCAGTCC GCAGAAACGG TGCTGACCCC GGATGAATGT CAGCTACTGG
 3001 GCTATCTGGA CAAGGGAAAA CGCAAGCGCA AAGAGAAAGC AGGTAGCTTG
 3051 CAGTGGGCTT ACATGGCGAT AGCTAGACTG GCGGGTTTTA TGGACAGCAA
 20 3101 GCGAACCGBA ATTGCCAGCT GGGGCGCCCT CTGGTAAGGT TGGGAAGCCC
 3151 TGCAAAGTAA ACTGGATGGC TTTCTTGCCG CCAAGGATCT GATGGCGCAG
 3201 GGGATCAAGA TCTGATCAAG AGACAGGATG AGGATCGTTT CGCATGATTG
 3251 AACAAAGATG ATTGCACGCA GGTTCCTCCG CCGCTTGGGT GGAGAGGCTA
 25 3301 TTCGGCTATG ACTGGGCACA ACAGACAATC GGCTGCTCTG ATGCCGCCGT
 3351 GTTCCGGCTG TCAGCGCAGG GGGCGCCGGT TCTTTTTGTC AAGACCGACC
 3401 TGTCCGGTGC CCTGAATGAA CTGCAGGACG AGGCAGCGCG GCTATCGTGG
 30 3451 CTGGCCACGA CGGGCGTTCC TTGCGCAGCT GTGCTCGACG TTGTCACTGA
 3501 AGCGGGAAGG GACTGGCTGC TATTGGGCGA AGTGCCGGGG CAGGATCTCC
 3551 TGTCATCTCG CTTGCTCCT GCCGAGAAAG TATCCATCAT GGCTGATGCA
 3601 ATGCGGCGGC TGCATACGCT TGATCCGGCT ACCTGCCCAT TCGACCACCA
 35 3651 AGCGAAACAT CGCATCGAGC GAGCACGTAC TCGGATGGAA GCCGGTCTTG
 3701 TCGATCAGGA TGATCTGGAC GAAGAGCATC AGGGGCTCGC GCCAGCCGAA
 3751 CTGTTCCGCA GGCTCAAGGC GCGCATGCCC GACGGCGAGG ATCTCGTCGT
 3801 GATCCATGGC GATGCCTGCT TGCCGAATAT CATGGTGGAA AATGGCCGCT
 40 3851 TTTCTGGATT CAACGACTGT GGCCGGCTGG GTGTGGCGGA CCGCTATCAG
 3901 GACATAGCGT TGGATACCCG TGATATTGCT GAAGAGCTTG GCGGCGAATG
 3951 GGCTGACCGC TTCCTCGTGC TTTACGGTAT CGCCGCTCCC GATTGCGCAGC
 4001 GCATCGCCTT CTATCGCCTT CTTGACGAGT TCTTCTGAAT TGAAAAAGGA
 45 4051 AGAGTATGAG TATTCAACAT TTCCGTGTCG CCCTTATTCC CTTTTTTGCG
 4101 GCATTTTGCC TTCTGTGTTT TGCTCACCCA GAAACGCTGG TGAAAGTAAA
 4151 AGATGCTGAA GATCAGTTGG GTGCACGAGT GGGTTACATC GAACTGGATC
 50 4201 TCAACAGCGG TAAGATCCTT GAGAGTTTTT GCCCGAAGA ACGTTTTCCA
 4251 ATGATGAGCA CTTTAAAGT TCTGCTATGT CATACACTAT TATCCCGTAT
 4301 TGACGCCGGG CAAGAGCAAC TCGGTGCGCG GCGCGGGTAT TCTCAGAATG

55

4351 ACTTGGTTGA GTACTCACCA GTCACAGAAA AGCATCTTAC GGATGGCATG
 4401 ACAGTAAGAG AATTATGCAG TGCTGCCATA ACCATGAGTG ATAACACTGC
 5 4451 GGCCAACTTA CTTCTGACAA CGATCGGAGG ACCGAAGGAG CTAACCGCTT
 4501 TTTTGCACAA CATGGGGGAT CATGTAATC GCCTTGATCG TTGGGAACCG
 4551 GAGCTGAATG AAGCCATACC AAACGACGAG AGTGACACCA CGATGCCTGT
 4601 AGCAATGCCA ACAACGTTGC GCAAACCTATT AACTGGCGAA CTAATTACTC
 10 4651 TAGCTTCCCG GCAACAATTA ATAGACTGGA TGGAGGCGGA TAAAGTTGCA
 4701 GGACCACTTC TGCCTCGGC CCTTCCGGCT GGCTGGTTTA TTGCTGATAA
 4751 ATCTGGAGCC GGTGAGCGTG GGTCTCGCGG TATCATTGCA GCACTGGGGC
 4801 CAGATGGTAA GCCCTCCCGT ATCGTAGTTA TCTACACGAC GGGGAGTCAG
 15 4851 GCAACTATGG ATGAACGAAA TAGACAGATC GCTGAGATAG GTGCCTCACT
 4901 GATTAAGCAT TGGTAACTGT CAGACCAAGT TTACTCATAT ATACTTTAGA
 4951 TTGATTTAAA ACTTCATTTT TAATTTAAAA GGATCTAGGT GAAGATCCTT
 5001 TTTGATAATC TCATGACCAA AATCCCTTAA CGTGAGTTT CGTTCCACTG
 20 5051 AGCGTCAGAC CCCGTAGAAA AGATCAAAGG ATCTTCTTGA GATCCTTTTT
 5101 TTCTGCGCGT AATCTGCTGC TTGCAAACAA AAAAACCACC GCTACCAGCG
 5151 GTGGTTTGT TGCCTGATCA AGAGCTACCA ACTCTTTTC CGAAGGTAAC
 5201 TGGCTTCAGC AGAGCGCAGA TACCAAATAC TGTCTTCTA GTGTAGCCGT
 25 5251 AGTTAGGCCA CCACTTCAAG AACTCTGTAG CACCGCCTAC ATACCTCGCT
 5301 CTGCTAATCC TGTTACCAGT GGCTGCTGCC AGTGCGGATA AGTCGTGTCT
 5351 TACCGGGTTG GACTCAAGAC GATAGTTACC GGATAAGGCG CAGCGGTCGG
 5401 GCTGAACGGG GGGTTCTGTC ACACAGCCCA GCTTGGAGCG AACGACCTAC
 30 5451 ACCGAACTGA GATACCTACA GCGTGAGCAT TGAGAAAGCG CCACGCTTCC
 5501 CGAAGGGAGA AAGGCGGACA GGTATCCGGT AAGCGGCAGG GTCGGAACAG
 5551 GAGAGCGCAC GAGGGAGCTT CCAGGGGAA ACGCCTGGTA TCTTTATAGT
 5601 CCTGTCGGGT TTCGCCACCT CTGACTTGAG CGTCGATTTT TGTGATGCTC
 35 5651 GTCAGGGGGG CGGAGCCTAT GGAAAAACGC CAGCAACGCG GCCTTTTAC
 5701 GGTTCCTGGC CTTTGTCTGG CTTTGTGCTC ACATGTTCTT TCCTGCGTTA
 5751 TCCCCTGATT CTGTGGATAA CCGTATTACC GCCTTTGAGT GAGCTGATAC
 40 5801 CGCTCGCCGC AGCCGAACGA CCGAGCGCAG CGAGTCAGTG AGCGAGGAAG
 5851 CGGAAG

45 Tabelle 8: Nukleotidsequenz des rekombinanten Expressionsplasmids pCDNA3.1(-)H-SemaL-MycHisA
 (SEQ ID NO.: 35)

50 1 GACGGATCGG GAGATCTCCC GATCCCCTAT GGTCGACTCT CAGTACAATC
 51 TGCTCTGATG CCGCATAGTT AAGCCAGTAT CTGCTCCCTG CTTGTGTGTT
 101 GGAGGTCGCT GAGTAGTGCG CGAGCAAAAT TTAAGCTACA ACAAGGCAAG

55

EP 0 892 047 A2

151 GCTTGACCGA CAATTGCATG AAGAATCTGC TTAGGGTTAG GCGTTTTGCG
 201 CTGCTTCGCG ATGTACGGGC CAGATATACG CGTTGACATT GATTATTGAC
 5 251 TAGTTATTAA TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA
 301 TGGAGTTCCG CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCCGC TGGCTGACCG
 351 CCCAACGACC CCCGCCCATT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT
 401 AACGCCAATA GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAC TATTTACGGT
 10 451 AAAGTGCCCA CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC
 501 CCTATTGACG TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCAGTA
 551 CATGACCTTA TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA
 601 TCGCTATTAC CATGGTGATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA
 15 651 TAGCGGTTTG ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA
 701 TGGGAGTTTG TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA
 751 ACAACTCCGC CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG
 801 GTCTATATAA GCAGAGCTCT CTGGCTAACT AGAGAACCCA CTGCTTACTG
 20 851 GCTTATCGAA ATTAATACGA CTCACTATAG GGAGACCCAA GCTGGCTAGC
 901 GTTTAAACGG GCCCTCTAGA CTCGAGCGGC CGCCACTGTG CTGGATATCT
 951 GCAGaattcg gcttgggatg acgcctcctc cgccccgacg tgccgcccc
 1001 agcgcaccgc ggcgccggt ccttgccccg ccggtctggt tggggcttcc
 25 1051 gctgcggctg cgggtctgtg tgctgtctg ggcggccgcc gcctccgccc
 1101 agggccacct aaggagcgga ccccgcatct tcgccgtctg gaaaggccat
 1151 gtagggcagg accgggtgga ctttgccag actgagccgc acacggtgct
 30 1201 tttccacgag ccaggcagct cctctgtgtg ggtgggagga cgtggcaagg
 1251 tctacctctt tgacttcccc gagggcaaga acgcatctgt gcgcacggtg
 1301 aatatcggtt ccacaaaggg gtctgtctg gataagcggg actgagagaa
 1351 ctacatcaact ctctgtgaga ggcggagtga ggggtgtgt gcctgtggca
 35 1401 ccaacgcccc gcaccccgag tgctggaacc tggatgaatg cactgtggtg
 1451 ccacttggtg agatgagagg ctacgcccc ttcagcccg acgagaactc
 1501 cctggttctg tttgaagggg acgaggtgta ttccaccatc cggaagcagg
 1551 aatacaatgg gaagatccct cggttccgcc gcatccgggg cgagagttag
 40 1601 ctgtacacca gtgatactgt catgcagaac ccacagttca tcaaagccac
 1651 catcgtgcac caagaccagg cttacgatga caagatctac tacttcttcc
 1701 gagaggacaa tcctgacaag aatcctgagg ctctctctca tgtgtcccg
 1751 gtggcccagt tgtgcagggg ggaccagggt ggggaaagt cactgtcagt
 45 1801 ctccaagtgg aacacttttc tgaaagccat gctggtatgc agtgatgctg
 1851 ccaccaacaa gaacttcaac aggtgcaag acgtcttctt gctccctgac
 1901 cccagcggcc agtgaggagg caccagggtc tatggtgttt tctccaaccc
 50 1951 ctggaactac tcagccgtct gtgtgtattc cctcggtgac attgacaagg
 2001 tcttccgtac ctctcactc aagggtacc actcaagcct tccaacccg
 2051 cggcctggca agtgccctcc agaccagcag ccgataccca cagagacctt

55

EP 0 892 047 A2

2101 ccaggtggct gaccgtcacc cagaggtggc gcagaggggtg gagcccatgg
 2151 ggcctctgaa gacgccattg ttccactcta aataccacta ccagaaagtg
 5 2201 gccgttcacc gcatgcaagc cagccacggg gagaccttc atgtgcttta
 2251 cctaactaca gacaggggca ctatccacaa ggtggtggaa ccgggggagc
 2301 aggagcacag cttcgcttc aacatcatgg agatccagcc cttccgccgc
 2351 gcggtcgcca tccagaccat gtcgctggat gctgagcgga ggaagctgta
 10 2401 tgtgagctcc cagtgggagg tgagccaggt gccoctggac ctgtgtgagg
 2451 tctatggcgg gggctgccac ggttgctca tgtcccgaga cccctactgc
 2501 ggctgggacc agggccgctg catctccatc tacagctccg aacggtcagt
 2551 gctgcaatcc attaataccag ccgagccaca caaggagtgt cccaacccca
 15 2601 aaccagacaa ggccccactg cagaaggttt ccctggcccc aaactctcgc
 2651 tactacctga gctgccccat ggaatccgc cacgccacct actcatggcg
 2701 ccacaaggag aacgtggagc agagctgcga acctggtcac cagagcccca
 2751 actgcatcct gttcatcgag aacctcacgg cgcagcagta cggccactac
 20 2801 ttctgcgagg ccagggagg ctcctacttc cgcgaggctc agcactggca
 2851 gctgctgccc gaggacggca tcatggccga gcacctgctg ggtcatgcct
 2901 gtgcctggc tgcctccctc tggtggggg tgctgccac actcactctt
 2951 ggcttgctgg tccacgtgaa gcttGGGCCC GAACAAAAAC TCATCTCAGA
 25 3001 AGAGGATCTG AATAGCGCCG TCGACCATCA TCATCATCAT CATTGAGTTT
 3051 AAACCGCTGA TCAGCCTCGA CTGTGCCTTC TAGTTGCCAG CCATCTGTTG
 3101 TTTGCCCTC CCCCCTGCCT TCCTTGACCC TGAAGGTGC CACTCCCCT
 3151 GTCCTTTCTT AATAAAATGA GGAAATTGCA TCGCATTGTC TGAGTAGGTG
 30 3201 TCATTCTATT CTGGGGGGTG GGGTGGGGCA GGACAGCAAG GGGGAGGATT
 3251 GGAAGACAA TAGCAGGCAT GCTGGGGATG CGGTGGGCTC TATGGCTTCT
 3301 GAGGCGGAAA GAACAGCTG GGGCTCTAGG GGGTATCCCC ACGCGCCCTG
 35 3351 TAGCGGCGCA TTAAGCGCGG CGGGTGTGGT GGTACGCGC AGCGTGACCG
 3401 CTACACTTGC CAGCGCCCTA GCGCCCGCTC CTTTCGCTTT CTTCCCTTCC
 3451 TTTCTCGCCA CGTTCGCCGG CTTTCCCCGT CAAGCTCTAA ATCGGGGCAT
 3501 CCCTTTAGGG TTCCGATTTA GTGCTTTACG GCACCTCGAC CCCAAAAAC
 40 3551 TTGATTAGGG TGATGGTTCA CGTAGTGGG CATCGCCCTG ATAGACGGTT
 3601 TTTGCCCCCT TGACGTTGGA GTCCACGTTT TTTAATAGTG GACTCTTGTT
 3651 CCAAACTGGA ACAACACTCA ACCCTATCTC GGTCTATTCT TTTGATTAT
 3701 AAGGGATTTT GGGGATTTTC GCCTATTGGT TAAAAAATGA GCTGATTAA
 45 3751 CAAAAATTTA ACGCGAATTA ATTCTGTGGA ATGTGTGTCA GTTAGGGTGT
 3801 GGAAAGTCCC CAGGCTCCCC AGGCAGGCAG AAGTATGCAA AGCATGCATC
 3851 TCAATTAGTC AGCAACCAGG TGTGGAAAGT CCCCAGGCTC CCCAGCAGGC
 50 3901 AGAAGTATGC AAAGCATGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA TAGTCCCGCC
 3951 CCTAACTCCG CCCATCCCGC CCCTAACTCC GCCCAGTTCC GCCCATCTC
 4001 CGCCCCATGG CTGACTAATT TTTTATTAT ATGCAGAGGC CGAGGCCGCC

55

4051 TCTGCCTCTG AGCTATTCCA GAAGTAGTGA GGAGGCTTTT TTGGAGGCCT
 4101 AGGCTTTTGC AAAAAGCTCC CGGGAGCTTG TATATCCATT TTCGGATCTG
 5 4151 ATCAAGAGAC AGGATGAGGA TCGTTTCGCA TGATTGAACA AGATGGATTG
 4201 CACGCAGGTT CTCCGGCCGC TTGGGTGGAG AGGCTATTCG GCTATGACTG
 4251 GGCACAACAG ACAATCGGCT GCTCTGATGC CGCCGTGTTC CGGCTGTCAG
 4301 CGCAGGGGCG CCCGGTTCTT TTTGTCAAGA CCGACCTGTC CGGTGCCCTG
 10 4351 AATGAACTGC AGGACGAGGC AGCGCGGCTA TCGTGGCTGG CCACGACGGG
 4401 CGTTCCTTGC GCAGCTGTGC TCGACGTTGT CACTGAAGCG GGAAGGGACT
 4451 GGCTGCTATT GGGCGAAGTG CCGGGGCAGG ATCTCCTGTC ATCTCACCTT
 4501 GCTCCTGCCG AGAAAGTATC CATCATGGCT GATGCAATGC GGCGGCTGCA
 15 4551 TACGCTTGAT CCGGCTACCT GCCCATTGCA CCACCAAGCG AAACATCGCA
 4601 TCGAGCGAGC ACGTACTCGG ATGGAAGCCG GTCTTGTCGA TCAGGATGAT
 4651 CTGGACGAAG AGCATCAGGG GCTCGCGCCA GCCGAAGTGT TCGCCAGGCT
 20 4701 CAAGGCGCGC ATGCCCGACG GCGAGGATCT CGTCGTGACC CATGGCGATG
 4751 CCTGCTTGCC GAATATCATG GTGAAAATG GCCGCTTTTC TGGATTTCATC
 4801 GACTGTGGCC GGCTGGGTGT GCGGGACCGC TATCAGGACA TAGCGTTGGC
 4851 TACCCGTGAT ATTGCTGAAG AGCTTGGCGG CGAATGGGCT GACCGCTTCC
 25 4901 TCGTGCTTTA CGGTATCGCC GCTCCCGATT CGCAGCGCAT CGCCTTCTAT
 4951 CGCCTTCTTG ACGAGTTCTT CTGAGCGGGA CTCTGGGGTT CGAAATGACC
 5001 GACCAAGCGA CGCCCAACCT GCCATCACGA GATTTGATT CCACCGCCGC
 30 5051 CTTCTATGAA AGGTTGGGCT TCGGAATCGT TTTCCGGGAC GCCGGCTGGA
 5101 TGATCCTCCA GCGCGGGGAT CTCATGCTGG AGTTCTTCGC CCACCCCAAC
 5151 TTGTTTATTG CAGCTTATAA TGGTTACAAA TAAAGCAATA GCATCACAAA
 5201 TTTCACAAAT AAAGCATTTC TTCTACTGCA TTCTAGTTGT GGTTCGTCCA
 5251 AACTCATCAA TGTATCTTAT CATGTCTGTA TACCGTCGAC CTCTAGCTAG
 35 5301 AGCTTGCGGT AATCATGGTC ATAGCTGTTT CCTGTGTGAA ATTGTTATCC
 5351 GCTCACAATT CCACACAACA TACGAGCCGG AAGCATAAAG TGTAAGCCT
 5401 GGGGTGCCTA ATGAGTGAGC TAACTCACAT TAATTGCGTT GCGCTCACTG
 40 5451 CCCGCTTTCC AGTCGGGAAA CCTGTGCTGC CAGCTGCATT AATGAATCGG
 5501 CCAACGCGCG GGGAGAGGCG GTTTGCGTAT TGGGCGCTCT TCCGCTTCCT
 5551 CGCTCACTGA CTCGCTGCGC TCGGTCGTTT GGCTGCGGCG AGCGGTATCA
 5601 GCTCACTCAA AGGCGGTAAT ACGGTTATCC ACAGAATCAG GGGATAACGC
 45 5651 AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA AAAGGCCAGG AACCGTAAAA
 5701 AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCC TGACGAGCAT
 5751 CACAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA
 5801 AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTT
 50 5851 CGACCCTGCC GCTTACCGGA TACCTGTCCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC
 5901 GTGGCGCTTT CTCAATGCTC ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CGGTGTAGGT
 5951 CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA ACCCCCCGTT CAGCCCCGACC

5 6001 GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC GGTAAGACAC
6051 GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGAGCGAG
6101 GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT
6151 AACTAGAAAG GACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC
6201 TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG CTCTTGATCC GGCAAACAAA CCACCGCTGG
6251 TAGCGGTGGT TTTTTTGTTC GCAAGCAGCA GATTACGCGC AGAAAAAAG
10 6301 GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG
6351 AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGATTAT CAAAAAGGAT
6401 CTTACCTAG ATCCTTTTAA ATTAATAATG AAGTTTAAA TCAATCTAAA
6451 GTATATATGA GTAACTTGG TCTGACAGT ACCAATGCTT AATCAGTGAG
15 6501 GCACCTATCT CAGCGATCTG TCTATTTCGT TCATCCATAG TTGCCTGACT
6551 CCCCGTCGTG TAGATAACTA CGATACGGGA GGGCTTACCA TCTGGCCCCA
6601 GTGCTGCAAT GATACCGCGA GACCCACGCT CACCGGCTCC AGATTTATCA
6651 GCAATAAACC AGCCAGCCGG AAGGGCCGAG CGCAGAAGTG GTCCTGCAAC
20 6701 TTTATCCGCC TCCATCCAGT CTATTAATTG TTGCCGGGAA GCTAGAGTAA
6751 GTAGTTCCGC AGTTAATAGT TTGCGCAACG TTGTTGCCAT TGCTACAGGC
6801 ATCGTGGTGT CAGGCTCGTC GTTTGGTATG GCTTCATTCA GCTCCGGTTC
6851 CCAACGATCA AGGCGAGTTA CATGATCCCC CATGTTGTGC AAAAAGCGG
25 6901 TTAGCTCCTT CGGTCCTCCG ATCGTTGTCA GAAGTAAGTT GGCCGCAGTG
6951 TTATCACTCA TGGTTATGGC AGCACTGCAT AATTCTCTTA CTGTCATGCC
7001 ATCCGTAAGA TGCTTTTCTG TGAAGTGTGA GTACTCAACC AAGTCATTCT
7051 GAGAATAGTG TATGCGGCGA CCGAGTTGCT CTTGCCCGGC GTCAATACGG
30 7101 GATAATACCG CGCCACATAG CAGAACTTTA AAAGTGCTCA TCATTGGAAA
7151 ACGTTCCTCG GGGCGAAAAC TCTCAAGGAT CTTACCGCTG TTGAGATCCA
7201 GTTCGATGTA ACCCACTCGT GCACCAACT GATCTTCAGC ATCTTTTACT
7251 TTCACCAGCG TTTCTGGGTG AGCAAAAACA GGAAGGCAA ATGCCGCAA
35 7301 AAAGGGAATA AGGGCGACAC GGAAATGTTG AATACTCATA CTCTTCCTTT
7351 TTCAATATTA TTGAAGCATT TATCAGGGTT ATTGTCTCAT GAGCGGATAC
7401 ATATTTGAAT GTATTTAGAA AAATAAACAA ATAGGGGTTC CGCGCACATT
40 7451 TCCCCGAAAA GTGCCACCTG ACGTC

45 Tabelle 9: Nukleotidsequenz des rekombinanten Plasmids pcDNA 3.1-H-SemaL-EGFP-MychisA
(SEQ ID NO.: 36)

50 1 GACGGATCGG GAGATCTCCC GATCCCCTAT GGTGACTCT CAGTACAATC
51 TGCTCTGATG CCGCATAGTT AAGCCAGTAT CTGCTCCCTG CTTGTGTGTT
101 GGAGGTCGCT GAGTAGTGCG CGAGCAAAAT TTAAGCTACA ACAAGGCAAG
151 GCTTGACCGA CAATTGCATG AAGAATCTGC TTAGGGTTAG GCGTTTTGCG
201 CTGCTTCGCG ATGTACGGGC CAGATATACG CGTTGACATT GATTATTGAC

55

251 TAGTTATTAA TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA
 301 TGGAGTTCCG CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG
 351 CCCAACGACC CCCGCCATT GACGTCAATA ATGACGTATG TCCCCATAGT
 401 AACGCCAATA GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAC TATTTACGGT
 451 AAAGTGGCCA CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC
 501 CCTATTGACG TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCCAGTA
 551 CATGACCTTA TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA
 601 TCGCTATTAC CATGGTGATG CGGTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA
 651 TAGCGGTTTG ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA
 701 TGGGAGTTTG TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA
 751 ACAACTCCGC CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG
 801 GTCTATATAA GCAGAGCTCT CTGGCTAACT AGAGAACCCA CTGCTTACTG
 851 GCTTATCGAA ATTAATACGA CTCACTATAG GGAGACCCAA GCTGGCTAGC
 901 GTTTAAACGG GCCCTCTAGA CTCGAGCGGC CGCCACTGTG CTGGATATCT
 951 GCAGaattcg gcttgggatg acgcctcctc cgcccgagcg tgccgcccc
 1001 agcgaccgc ggcgcgcgt ccctggcccg ccggctcgtg tggggcttcc
 1051 gctgcggtg cggctgctgc tgetgctctg ggcggcgcgc gcctccgccc
 1101 agggccacct aaggagcgga ccccgcatct tcgccgtctg gaaaggccat
 1151 gtagggcagg accgggtgga ctttggccag actgagccgc acacggtgct
 1201 tttccacgag ccaggcagct cctctgtgtg ggtgggagga cgtggcaagg
 1251 tctacctctt tgacttcccc gagggcaaga acgcatctgt gcgcacggtg
 1301 aatatcggtt ccacaagggt gtcctgtctg gataagcggg actgcgagaa
 1351 ctacatcact ctcctggaga ggcggagtga ggggctgctg gcctgtggca
 1401 ccaacgcccg gcaccccgag tgctggaacc tggatgaatg cactgtggtg
 1451 ccacttggtg agatgagagg ctacgcccc ttcagcccg acgagaactc
 1501 cctggttctg tttgaagggg acgaggtgta ttccaccatc cggaagcagg
 1551 aatacaatgg gaagatccct cggttccgcc gcatccgggg cgagagttag
 1601 ctgtacacca gtgatactgt catgcagaac ccacagttca tcaaagccac
 1651 catcgtgcac caagaccagg cttacgatga caagatctac tacttcttcc
 1701 gagaggacaa tcctgacaag aatcctgagg ctcctctcaa tgtgtcccg
 1751 gtggcccagt tgtgcagggg ggaccagggt ggggaaagt cactgtcagt
 1801 ctccaagtgg aacacttttc tgaaagccat gctggtatgc agtcatgctg
 1851 ccaccaacaa gaacttcaac aggtgcaag acgtcttcc gtcctctgac
 1901 ccagcgggc agtgaggga caccagggtc tatggtgttt tctccaaccc
 1951 ctggaactac tcagccgtct gtgtgtattc cctcggtgac attgacaagg
 2001 tcttccgtac ctctcactc aagggtacc actcaagcct tccaacccg
 2051 cggcctggca agtgccctcc agaccagcag ccgataccca cagagacctt
 2101 ccaggtggct gaccgtcacc cagaggtggc gcagaggggt gagcccatgg
 2151 ggcctctgaa gacgccattg ttccactcta aataccacta ccagaaagt

2201 gccgttcacc gcatgcaagc cagccacggg gagaccttc atgtgcttta
 2251 cctaactaca gacaggggca ctatccacaa ggtggtggaa ccgggggagc
 5 2301 aggagcacag cttcgccctc aacatcatgg agatccagcc cttccgccgc
 2351 gcggtgcca tccagaccat gtcgctggat gctgagcgga ggaagctgta
 2401 tgtgagctcc cagtgggagg tgagccaggt gcccctggac ctgtgtgagg
 2451 tctatggcgg gggctgccac ggttgccctca tgtcccgaga cccctactgc
 10 2501 ggctgggacc agggccgctg catctccatc tacagctccg aacggtcagt
 2551 gctgcaatcc attaatccag ccgagccaca caaggagtgt cccaacccca
 2601 aaccagacaa ggccccactg cagaaggttt ccctggcccc aaactctcgc
 2651 tactacctga gctgccccat ggaatcccgc cagccacct actcatggcg
 15 2701 ccacaaggag aacgtggagc agagctgcga acctggtcac cagagcccca
 2751 actgcatcct gttcatcgag aacctcacgg cgcagcagta cggccactac
 2801 ttctgcgagg cccaggaggg ctcctacttc cgcgaggctc agcactggca
 2851 gctgctgccc gaggacggca tcatggccga gcacctgctg ggtcatgcct
 20 2901 gtgccctggc tgcctccctc tggctggggg tgctgcccac actcactctt
 2951 ggcttgctgg tccacATGGT GAGCAAGGGC GAGGAGCTGT TCACCGGGGT
 3001 GGTGCCCATC CTGGTCGAGC TGGACGGCGA CGTAAACGGC CACAAGTTCA
 25 3051 GCGTGTCGGG CGAGGGCGAG GCGATGCCA CCTACGGCAA GCTGACCCTG
 3101 AAGTTCATCT GCACCACCGG CAAGCTGCCC GTGCCCTGGC CCACCCTCGT
 3151 GACCACCCTG ACCTACGGCG TGCAGTGCTT CAGCCGCTAC CCCGACCACA
 3201 TGAAGCAGCA CGACTTCTTC AAGTCCGCCA TGCCCGAAGG CTACGTCCAG
 30 3251 GAGCGCACCA TCTTCTTCAA GGACGACGGC AACTACAAGA CCCGCGCCGA
 3301 GGTGAAGTTC GAGGGCGACA CCCTGGTGAA CCGCATCGAG CTGAAGGGCA
 3351 TCGACTTCAA GGAGGACGGC AACATCCTGG GGCACAAGCT GGAGTACAAC
 3401 TACAACAGCC ACAACGTCTA TATCATGGCC GACAAGCAGA AGAACGGCAT
 35 3451 CAAGGTGAAC TTCAAGATCC GCCACAACAT CGAGGACGGC AGCGTGCAGC
 3501 TCGCCGACCA CTACCAGCAG AACACCCCCA TCGGCGACGG CCCCCTGCTG
 3551 CTGCCCAGCA ACCACTACCT GAGACCCAG TCCGCCCTGA GCAAAGACCC
 3601 CAACGAGAAG CGCGATCACA TGGTCCTGCT GGAGTTCGTG ACCGCCGCCG
 40 3651 GGATCACTCT CGGCATGGAC GAGCTGTACA Aggtgaagct tGGGCCCCGAA
 3701 CAAAACTCA TCTCAGAAGA GGATCTGAAT AGCGCCGTCG ACCATCATCA
 3751 TCATCATCAT TGAGTTTAAA CCGCTGATCA GCCTCGACTG TGCCTTCTAG
 3801 TTGCCAGCCA TCTGTTGTTT GCCCCTCCCC CGTGCCTTCC TTGACCCTGG
 45 3851 AAGGTGCCAC TCCCACTGTC CTTTCCTAAT AAAATGAGGA AATTGCATCG
 3901 CATTGTCTGA GTAGGTGTCA TTCTATTCTG GGGGGTGGGG TGGGGCAGGA
 3951 CAGCAAGGGG GAGGATTGGG AAGACAATAG CAGGCATGCT GGGGATGCGG
 4001 TGGGCTCTAT GGCTTCTGAG GCGGAAAGAA CCAGCTGGGG CTCTAGGGGG
 50 4051 TATCCCACG CGCCCTGTAG CGGCGCATTG AGCGCGGCGG GTGTGGTGGT
 4101 TACGCGCAGC GTGACCGCTA CACTTGCCAG CGCCCTAGCG CCCGCTCCTT

55

4151 TCGCTTTCTT CCCTTCCTTT CTCGCCACGT TCGCCGGCTT TCCCCGTCAA
 4201 GCTCTAAATC GGGGCATCCC TTTAGGGTTC CGATTTAGTG CTTTACGGCA
 5 4251 CCTCGACCCC AAAAACTTG ATTAGGGTGA TGGTTCACGT AGTGGGCCAT
 4301 CGCCCTGATA GACGGTTTTT CGCCCTTTGA CGTTGGAGTC CACGTTCTTT
 4351 AATAGTGGAC TCTTGTTCCA AACTGGAACA ACACTCAACC CTATCTCGGT
 4401 CTATTCTTTT GATTTATAAG GGATTTTGGG GATTTTCGCC TATTGGTTAA
 10 4451 AAAATGAGCT GATTTAACAA AAATTTAACG CGAATTAATT CTGTGGAATG
 4501 TGTGTCAGTT AGGGTGTGGA AAGTCCCAG GCTCCCAGG CAGGCAGAAG
 4551 TATGCAAAGC ATGCATCTCA ATTAGTCAGC AACCAGGTGT GGAAAGTCCC
 4601 CAGGCTCCCC AGCAGGCAGA AGTATGCAAA GCATGCATCT CAATTAGTCA
 15 4651 GCAACCATAG TCCC GCCCCT AACTCCGCC ATCCC GCCC TAACTCCGCC
 4701 CAGTTCCGCC CATTCTCCGC CCCATGGCTG ACTAATTTTT TTTATTATG
 4751 CAGAGGCCGA GGCCGCCTCT GCCTCTGAGC TATTCCAGAA GTAGTGAGGA
 4801 GGCTTTTTTG GAGGCCTAGG CTTTTCGAAA AAGTCCCGG GAGCTGTAT
 20 4851 ATCCATTTTC GGATCTGATC AAGAGACAGG ATGAGGATCG TTTCGCATGA
 4901 TTGAACAAGA TGGATTGCAC GCAGGTTCTC CGGCCGCTTG GGTGGAGAGG
 4951 CTATTCGGCT ATGACTGGGC ACAACAGACA ATCGGCTGCT CTGATGCCGC
 5001 CGTGTTCCGG CTGT CAGCGC AGGGGCGCCC GGTTC TTTTT GTCAAGACCG
 25 5051 ACCTGTCCGG TGCCCTGAAT GAACTGCAGG ACGAGGCAGC GCGGCTATCG
 5101 TGGCTGGCCA CGACGGGCGT TCCTTGCGCA GCTGTGCTCG ACGTGTGCAC
 5151 TGAAGCGGGA AGGGACTGGC TGCTATTGGG CGAAGTGCCG GGGCAGGATC
 5201 TCCTGTCATC TCACCTTGCT CCTGCCGAGA AAGTATCCAT CATGGCTGAT
 30 5251 GCAATGCGGC GGCTGCATAC GCTTGATCCG GCTACCTGCC CATTGCACCA
 5301 CCAAGCGAAA CATCGCATCG AGCGAGCACG TACTCGGATG GAAGCCGGTC
 5351 TTGTCGATCA GGATGATCTG GACGAAGAGC ATCAGGGGCT CGCGCCAGCC
 35 5401 GAACTGTTCG CCAGGCTCAA GGCGCGCATG CCCGACGGCG AGGATCTCGT
 5451 CGTGACCCAT GGCGATGCCT GCTTGCCGAA TATCATGGTG GAAAAATGGCC
 5501 GCTTTTCTGG ATTCATCGAC TGTGGCCGGC TGGGTGTGGC GGACCCTAT
 5551 CAGGACATAG CGTTGGCTAC CCGTGATATT GCTGAAGAGC TTGGCGGCGA
 40 5601 ATGGGCTGAC CGCTTCCTCG TGCTTTACGG TATCGCCGCT CCCGATTCCG
 5651 AGCGCATCGC CTTCTATCGC CTTCTTGACG AGTTCTTCTG AGCGGGACTC
 5701 TGGGGTTTGA AATGACCGAC CAAGCGACGC CCAACCTGCC ATCAGGAGAT
 5751 TTCGATTCCA CCGCCGCCCT CTATGAAAGG TTGGGCTTCG GAATCGTTTT
 45 5801 CCGGGACGCC GGCTGGATGA TCCTCCAGCG CGGGGATCTC ATGCTGGAGT
 5851 TCTTCGCCCA CCCC AACTTG TTTATTGCAG CTTATAATGG TTACAAATAA
 5901 AGCAATAGCA TCACAAATTT CACAAATAAA GCATTTTTTT CACTGCATTC
 5951 TAGTTGTGGT TTGTCCAAAC TCATCAATGT ATCTTATCAT GTCTGTATAC
 50 6001 CGTCGACCTC TAGCTAGAGC TTGGCGTAAT CATGGTCATA GCTGTTTCCT
 6051 GTGTGAAATT GTTATCCGCT CACAATTCCA CACAACATAC GAGCCGGAAG

EP 0 892 047 A2

5 6101 CATAAAGTGT AAAGCCTGGG GTGCCTAATG AGTGAGCTAA CTCACATTAA
6151 TTGCGTTGCG CTCACTGCCC GCTTTCCAGT CGGGAAACCT GTCGTGCCAG
6201 CTGCATTAAT GAATCGGCCA ACGCGCGGGG AGAGGCGGTT TGC GTATTGG
6251 GCGCTCTTCC GCTTCCTCGC TCACTGACTC GCTGCGCTCG GTCGTTCGGC
6301 TGCGGCGAGC GGTATCAGCT CACTCAAAGG CGGTAATACG GTTATCCACA
6351 GAATCAGGGG ATAACGCGAG AAAGAACATG TGAGCAAAAG GCCAGCAAAA
10 6401 GGCCAGGAAC CGTAAAAAGG CCGCGTTGCT GGCGTTTTTC CATAGGCTCC
6451 GCCCCCTGA CGAGCATCAC AAAAATCGAC GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA
6501 AACCCGACAG GACTATAAAG ATACCAGGCG TTTCCCCCTG GAAGCTCCCT
6551 CGTGCGCTCT CCTGTTCCGA CCCTGCCGCT TACCGGATAC CTGTCCGCTT
15 6601 TTCTCCCTTC GGGAAGCGTG GCGCTTTCTC AATGCTCACG CTGTAGGTAT
6651 CTCAGTTCGG TGTAGGTCGT TCGCTCCAAG CTGGGCTGTG TGCACGAACC
6701 CCCCCTCAG CCCGACCGCT GCGCCTTATC CGGTAACAT CTGTCTTGTG
6751 CCAACCCGGT AAGACACGAC TTATCGCCAC TGGCAGCAGC CACTGGTAAC
20 6801 AGGATTAGCA GAGCGAGGTA TGTAGGCGGT GCTACAGAGT TCTTGAAGTG
6851 GTGGCCTAAC TACGGCTACA CTAGAAGGAC AGTATTTGGT ATCTGCGCTC
6901 TGCTGAAGCC AGTTACCTTC GGAAAAAGAG TTGGTAGCTC TTGATCCGGC
6951 AAACAAACCA CCGCTGGTAG CCGTGGTTTT TTTGTTTGCA AGCAGCAGAT
25 7001 TACGCGCAGA AAAAAAGGAT CTCAAGAAGA TCCTTTGATC TTTTCTACGG
7051 GGTCTGACGC TCAGTGGAAC GAAAACCTAC GTTAAGGGAT TTTGGTCATG
7101 AGATTATCAA AAAGGATCTT CACCTAGATC CTTTTAAATT AAAAATGAAG
30 7151 TTTTAAATCA ATCTAAAGTA TATATGAGTA AACTTGGTCT GACAGTTACC
7201 AATGCTTAAT CAGTGAGGCA CCTATCTCAG CGATCTGTCT ATTTCTGTCA
7251 TCCATAGTTG CCTGACTCCC CGTCGTGTAG ATAACACGA TACGGGAGGG
7301 CTTACCATCT GGCCCCAGTG CTGCAATGAT ACCGCGAGAC CCACGCTCAC
35 7351 CGGCTCCAGA TTTATCAGCA ATAAACCAGC CAGCCGGAAG GGCCGAGCGC
7401 AGAAGTGGTC CTGCAACTTT ATCCGCCTCC ATCCAGTCTA TTAATTGTTG
7451 CCGGGAAGCT AGAGTAAGTA GTTCGCCAGT TAATAGTTTG CGCAACGTTG
7501 TTGCCATTGC TACAGGCATC GTGGTGTCAC GCTCGTCGTT TGGTATGGCT
40 7551 TCATTCAGCT CCGGTTCCCA ACGATCAAGG CGAGTTACAT GATCCCCCAT
7601 GTTGTGCAAA AAAGCGGTTA GCTCCTTCGG TCCTCCGATC GTTGTGAGAA
7651 GTAAGTTGGC CGCAGTGTTA TCACTCATGG TTATGGCAGC ACTGCATAAT
7701 TCTCTTACTG TCATGCCATC CGTAAGATGC TTTTCTGTGA CTGGTGAGTA
45 7751 CTCAACCAAG TCATTCTGAG AATAGTGTAT GCGGCGACCG AGTTGCTCTT
7801 GCCC GGCGTC AATACGGGAT AATACGCGC CACATAGCAG AACTTTAAAA
7851 GTGCTCATCA TTGGAACG TTCTTCGGGG CGAAAACCTCT CAAGGATCTT
50 7901 ACCGCTGTTG AGATCCAGTT CGATGTAACC CACTCGTGCA CCCAACTGAT
7951 CTTCAGCATC TTTTACTTTC ACCAGCGTTT CTGGGTGAGC AAAAACAGGA
8001 AGGCAAAATG CCGCAAAAAA GGAATAAGG GCGACACGGA AATGTTGAAT

55

8051 ACTCATACTC TTCCTTTTTC AATATTATTG AAGCATTTAT CAGGGTTATT
 8101 GTCTCATGAG CGGATACATA TTTGAATGTA TTTAGAAAAA TAAACAAATA
 5 8151 GGGGTTCCGC GCACATTTCC CCGAAAAGTG CCACCTGACG TC

Tabelle 10: Nukleotidsequenz des rekombinanten Plasmids pIND-H-SemaL-EE (SEQ ID NO.: 37)

1 AGATCTCGGC CGCATATTAA GTGCATTGTT CTCGATACCG CTAAGTGCAT
 51 TGTTCCTCGTT AGCTCGATGG ACAAGTGCAT TGTTCCTCTG CTGAAAGCTC
 15 101 GATGGACAAG TGCATTGTTC TCTTGCTGAA AGCTCGATGG ACAAGTGCAT
 151 TGTTCCTCTG CTGAAAGCTC AGTACCCGGG AGTACCCTCG ACCGCCGGAG
 201 TATAAATAGA GGCCTTTCGT CTACGGAGCG ACAATTCAAT TCAAACAAGC
 251 AAAGTGAACA CGTCGCTAAG CGAAAGCTAA GCAAATAAAC AAGCGCAGCT
 301 GAACAAGCTA AACAATCTGC AGTAAAGTGC AAGTTAAAGT GAATCAATTA
 351 AAAGTAACCA GCAACCAAGT AAATCAACTG CAACTACTGA AATCTGCCAA
 401 GAAGTAATTA TTGAATACAA GAAGAGAACT CTGAATACTT TCAACAAGTT
 451 ACCGAGAAAG AAGAATCAC ACACAGCTAG CGTTTAAACT TAAGCTTGCT
 501 ACCGAGCTCG GATCCACTAG TCCAGTGTGG TGgaattcgg cttgggatga
 551 gcctcctcc gcccgacgt gccgccccca gcgcaccgcg cgcgcgcgtc
 601 cctggcccg cggctcgggt ggggcttcct ctgcggtgct ggctgctgct
 651 gctgctctgg gcggccgccc cctccgcccc gggccaccta aggagcggac
 701 cccgcattct cgcgtctgga aaaggccatg tagggcagga ccgggtggac
 751 ttggtccaga ctgagccgca cacggtgctt ttccacgagc caggcagctc
 801 ctctgtgtgg gtggaggagc gtggcaaggt ctacctctt gacttccccg
 851 agggcaagaa cgcattctgt cgcacggtga atatcggtc cacaaggagg
 901 tcctgtctgg ataagcggga ctgcgagaac tacatcactc tcctggagag
 951 gcggagtgg gggctgctgg cctgtggcac caacgcccgg caccacagct
 1001 gctggaacct ggtgaatggc actgtggtgc cacttggcga gatgagaggc
 1051 tacgccccct tcagcccggga cgagaactcc ctggttctgt ttgaaggagg
 1101 cgagggtgat tccaccatcc ggaagcagga atacaatggg aagatccctc
 1151 ggttcgccc catccggggc gagagtggagc tgtacaccag tgatactgtc
 1201 atgcagaacc cacagttcat caaagccacc atcgtgcacc aagaccaggc
 1251 ttacgatgac aagatctact acttcttccg agaggacaat cctgacaaga
 1301 atcctgaggc tcctctcaat gtgtcccggtg tggcccagtt gtgcaggggg
 1351 gaccaggggt gggaaagtgc actgtcagtc tccaagtggg acacttttct
 1401 gaaagccatg ctggtatgca gtgatgctgc caccaacaag aacttcaaca
 1451 ggctgcaaga cgtcttcctg ctccctgacc ccagcggcca gtggagggac
 1501 accaggtct atggtgttt ctccaacccc tggaactact cagccgtctg
 1551 tgtgtattcc ctcggtgaca ttgacaaggt cttccgtacc tcctactca

1601 agggctacca ctcaagcctt cccaaccgc ggcctggcaa gtgcctccca
 1651 gaccagcagc cgataccac agagaccttc caggtggctg accgtcaccc
 5 1701 agaggtggcg cagaggtgg agcccatggg gcctctgaag acgccattgt
 1751 tccactctaa ataccactac cagaaagtgg ccgttcaccg catgcaagcc
 1801 agccacgggg agacctttca tgtgctttac ctaactacag acaggggcac
 1851 tatccacaag gtggtggaac cgggggagca ggagcacagc ttcgccttca
 1901 acatcatgga gatccagccc ttccgccg cggtgccat ccagaccatg
 10 1951 tcgctggatg ctgagcggag gaagctgtat gtgagctccc agtgggaggt
 2001 gagccaggtg cccctggacc tgtgtgaggt ctatggcggg gggtgccacg
 2051 gttgcctcat gtcccagac ccctactgcy gctgggacca gggccgctgc
 15 2101 atctccatct acagctccga acggtcagtg ctgcaatcca ttaatccagc
 2151 cgagccacac aaggagtgtc ccaaccccaa accagacaag gcccactgc
 2201 agaaggtttc cctggcccca aactctcgct actacctgag ctgccccatg
 2251 gaatcccgcc acgccaccta ctcatggcgc cacaaggaga acgtggagca
 20 2301 gagctgcaaa cctggtcacc agagcccaa ctgcatcctg ttcacgaga
 2351 acctcacggc gcagcagtag gccactact tctgcgaggc ccaggagggc
 2401 tcctacttcc gcgaggctca gcaactggcag ctgctgcccg aggacggcat
 2451 catggccgag cacctgctgg gtcactgctg tgccctggct gcctccctct
 25 2501 ggctgggggt gctgccaca ctactcttg gcttgcgtgt ccacgtgaag
 2551 cttGGGCCCG TTAAACCCG CTGATCAGCC TCGACTGTGC CTTCTAGTTG
 2601 CCAGCCATCT GTTGTTCGCC CCTCCCCCGT GCCTTCCTTG ACCCTGGAAG
 2651 GTGCCACTCC CACTGTCCTT TCCTAATAAA ATGAGGAAAT TGCATCGCAT
 30 2701 TGTCTGAGTA GGTGTCATTC TATTCTGGGG GGTGGGGTGG GGCAGGACAG
 2751 CAAGGGGGAG GATTGGGAAG ACAATAGCAG GCATGCTGGG GATGCGGTGG
 2801 GCTCTATGGC TTCTGAGGCG GAAAGAACCA GCTGGGGCTC TAGGGGGTAT
 35 2851 CCCACGCGC CCTGTAGCGG CGCATTAAAG CGGGCGGGTG TGGTGGTTAC
 2901 GCGCAGCGTG ACCGCTACAC TTGCCAGCGC CCTAGCGCCC GTCCTTTTCG
 2951 CTTTCTTCCC TTCCTTTCTC GCCACGTTTC CCGGCTTTCC CCGTCAAGCT
 3001 CTAAATCGGG GCATCCCTTT AGGGTTCCGA TTTAGTGCTT TACGGCACCT
 40 3051 CGACCCCAA AAACCTTGATT AGGGTGATGG TTCACGTAGT GGGCCATCGC
 3101 CCTGATAGAC GGTTTTTCGC CCTTTGACGT TGGAGTCCAC GTTCTTTAAT
 3151 AGTGGACTCT TGTTCCAAAC TGGAACAACA CTCAACCCTA TCTCGGTCTA
 3201 TTCTTTTGAT TTATAAGGGA TTTTGGGGAT TTCGGCCTAT TGGTTAAAAA
 45 3251 ATGAGCTGAT TTAACAAAAA TTTAACGCGA ATTAATTCTG TGGAATGTGT
 3301 GTCAGTTAGG GTGTGGAAG TCCCCAGGCT CCCCAGGCAG GCAGAAGTAT
 3351 GCAAAGCATG CATCTCAATT AGTCAGCAAC CAGGTGTGGA AAGTCCCCAG
 3401 GCTCCCCAGC AGGCAGAAGT ATGCAAAGCA TGCATCTCAA TTAGTCAGCA
 50 3451 ACCATAGTCC CGCCCCAATC TCCGCCATC CCGCCCCTAA CTCCGCCAG
 3501 TTCGCCCAT TCTCCGCCCC ATGGCTGACT AATTTTTTTT ATTTATGCAG

55

EP 0 892 047 A2

5 3551 AGGCCGAGGC CGCCTCTGCC TCTGAGCTAT TCCAGAAGTA GTGAGGAGGC
3601 TTTTTTGGAG GCCTAGGCTT TTGCAAAAAG CTCCCGGGAG CTTGTATATC
3651 CATTTTCGGA TCTGATCAAG AGACAGGATG AGGATCGTTT CGCATGATTG
3701 AACAAAGATGG ATTGCACGCA GGTTCCTCCGG CCGCTTGGGT GGAGAGGCTA
3751 TTCGGCTATG ACTGGGCACA ACAGACAATC GGCTGCTCTG ATGCCGCCGT
10 3801 GTTCCGGCTG TCAGCGCAGG GCGCCCCGT TCTTTTGTG AAGACCGACC
3851 TGTCCGGTGC CCTGAATGAA CTGCAGGACG AGGCAGCGCG GCTATCGTGG
3901 CTGGCCACGA CGGGCGTTCC TTGCGCAGCT GTGCTCGACG TTGTCACTGA
3951 AGCGGGAAGG GACTGGCTGC TATTGGGCGA AGTGCCGGGG CAGGATCTCC
4001 TGTCATCTCA CCTTGCTCCT GCCGAGAAAG TATCCATCAT GGCTGATGCA
15 4051 ATGCGGCGGC TGCATACGCT TGATCCGGCT ACCTGCCCAT TCGACCACCA
4101 AGCGAAACAT CGCATCGAGC GAGCACGTAC TCGGATGGAA GCCGGTCTTG
4151 TCGATCAGGA TGATCTGGAC GAAGAGCATC AGGGGCTCGC GCCAGCCGAA
4201 CTGTTGCGCA GGCTCAAGGC GCGCATGCCC GACGGCGAGG ATCTCGTCGT
20 4251 GACCCATGGC GATGCCTGCT TGCCGAATAT CATGGTGGAA AATGGCCGCT
4301 TTTCTGGATT CATCGACTGT GGCCGGCTGG GTGTGGCGGA CCGCTATCAG
4351 GACATAGCGT TGGCTACCCG TGATATTGCT GAAGAGCTTG GCGGCGAATG
4401 GGCTGACCGC TTCCTCGTGC TTTACGGTAT CGCCGCTCCC GATTGCGAGC
25 4451 GCATCGCCTT CTATCGCCTT CTTGACGAGT TCTTCTGAGC GGGACTCTGG
4501 GGTTCGAAAT GACCGACCAA GCGACGCCA ACCTGCCATC ACGAGATTTC
4551 GATTCCACCG CCGCCTTCTA TGAAAGGTTG GGCTTCGGAA TCGTTTTCCG
30 4601 GGACGCCGGC TGGATGATCC TCCAGCGCGG GGATCTCATG CTGGAGTTCT
4651 TCGCCCACCC CAACTTGTTT ATTGCAGCTT ATAATGGTTA CAAATAAAGC
4701 AATAGCATCA CAAATTTTAC AAATAAAGCA TTTTTTTCAC TGCATTCTAG
4751 TTGTGGTTTG TCCAACTCA TCAATGTATC TTATCATGTC TGTATACCGT
35 4801 CGACCTCTAG CTAGAGCTTG GCGTAATCAT GGTTCATAGT GTTTCCTGTG
4851 TGAAATTGTT ATCCGCTCAC AATTCCACAC AACATACGAG CCGGAAGCAT
4901 AAAGTGTAAG GCCTGGGGTG CCTAATGAGT GAGCTAACTC ACATTAATTG
4951 CGTTGCGCTC ACTGCCCGCT TTCCAGTCGG GAAACCTGTC GTGCCAGCTG
40 5001 CATTAAATGAA TCGGCCAACG CGCGGGGAGA GCGGTTTGC GTATTGGGCG
5051 CTCTTCCGCT TCCTCGCTCA CTGACTCGCT GCGCTCGGTC GTTCGGCTGC
5101 GCGGAGCGGT ATCAGCTCAC TCAAAGGCGG TAATACGGTT ATCCACAGAA
5151 TCAGGGGATA ACGCAGGAAA GAACATGTGA GCAAAAGGCC AGCAAAAGGC
45 5201 CAGGAACCGT AAAAAGGCCG CGTTGCTGGC GTTTTTCCAT AGGCTCCGCC
5251 CCCCTGACGA GCATCACAAA AATCGACGCT CAAGTCAGAG GTGGCGAAAC
5301 CCGACAGGAC TATAAAGATA CCAGGCGTTT CCCCTGGAA GCTCCCTCGT
5351 GCGCTCTCCT GTTCCGACCC TGCCGCTTAC CGGATACCTG TCCGCTTTC
50 5401 TCCCTTCGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCAAT GCTCACGCTG TAGGTATCTC
5451 AGTTCGGTGT AGGTCGTTCG CTCCAAGCTG GGCTGTGTGC ACGAACCCCC

55

5501 CGTTCAGCCC GACCGCTGCG CTTATCCGG TAACTATCGT CTTGAGTCCA
5551 ACCCGGTAAG ACACGACTTA TCGCCACTGG CAGCAGCCAC TGGTAACAGG
5601 ATTAGCAGAG CGAGGTATGT AGGCGGTGCT ACAGAGTTCT TGAAGTGGTG
5651 GCCTAACTAC GGCTACACTA GAAGGACAGT ATTTGGTATC TCGGCTCTGC
5701 TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA
5751 CAAACCACCG CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT GTTGCAAGC AGCAGATTAC
5801 GCGCAGAAAA AAAGGATCTC AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGGT
5851 CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT AAGGGATTTT GGTCATGAGA
5901 TTATCAAAAA GGATCTTCAC CTAGATCCTT TTAATTTAAA AATGAAGTTT
5951 TAAATCAATC TAAAGTATAT ATGAGTAAAC TTGGTCTGAC AGTTACCAAT
6001 GCTTAATCAG TGAGGCACCT ATCTCAGCGA TCTGTCTATT TCGTTCATCC
6051 ATAGTTGCCT GACTCCCCGT CGTGTAGATA ACTACGATAC GGGAGGGCTT
6101 ACCATCTGGC CCCAGTGCTG CAATGATACC GCGAGACCCA CGCTCACCGG
6151 CTCCAGATT ATCAGCAATA AACCAGCCAG CCGGAAGGGC CGAGCGCAGA
6201 AGTGGTCCTG CAACTTTATC CGCCTCCATC CAGTCTATTA ATTGTTGCCG
6251 GGAAGCTAGA GTAAGTAGTT CGCCAGTTAA TAGTTTGCGC AACGTTGTTG
6301 CCATTGCTAC AGGCATCGTG GTGTCACGCT CGTCGTTTGG TATGGCTTCA
6351 TTCAGCTCCG GTTCCCAACG ATCAAGGCGA GTTACATGAT CCCCCATGTT
6401 GTGCAAAAAA GCGTTAGCT CCTTCGGTCC TCCGATCGTT GTCAGAAGTA
6451 AGTTGGCCGC AGTGTATCA CTCATGGTTA TGGCAGCACT GCATAATTCT
6501 CTTACTGTCA TGCCATCCGT AAGATGCTTT TCTGTGACTG GTGAGTACTC
6551 AACCAAGTCA TTCTGAGAAT AGTGTATGCG GCGACCGAGT TGCTCTTGCC
6601 CGGCGTCAAT ACGGGATAAT ACCGCGCCAC ATAGCAGAAC TTTAAAAGTG
6651 CTCATCATTG GAAAACGTTT TCGGGGCGA AACTCTCAA GGATCTTACC
6701 GCTGTTGAGA TCCAGTTCGA TGTAACCCAC TCGTGACCC AACTGATCTT
6751 CAGCATCTTT TACTTTCACC AGCGTTTCTG GGTGAGCAA AACAGGAAGG
6801 CAAAATGCCG CAAAAAGGG AATAAGGGCG ACACGGAAT GTTGAATACT
6851 CATACTCTTC CTTTTCAAT ATTATTGAAG CATTATCAG GGTATTGTC
6901 TCATGAGCGG ATACATATTT GAATGTATTT AGAAAAATAA ACAAATAGGG
6951 GTTCCGCGCA CATTCCCCG AAAAGTGCCA CCTGACGTCG ACGGATCGGG

Tabelle 11: Nukleotidsequenz des rekombinanten Plasmids pIND-H-SemaL-EA (SEQ ID NO.: 38)

1 AGATCTCGGC CGCATATTAA GTGATTGTT CTCGATACCG CTAAGTGCAT
51 TGTTCCTCGTT AGCTCGATGG ACAAGTGCAT TGTTCTCTTG CTGAAAGCTC
101 GATGGACAAG TGCAATTGTT TCTTGCTGAA AGCTCGATGG ACAAGTGCAT
151 TGTTCCTCTTG CTGAAAGCTC AGTACCCGGG AGTACCCTCG ACCGCCGGAG
201 TATAAATAGA GCGGCTTCGT CTACGGAGCG ACAATTCAAT TCAAACAAGC

EP 0 892 047 A2

5 251 AAAGTGAACA CGTCGCTAAG CGAAAGCTAA GCAAATAAAC AAGCGCAGCT
 301 GAACAAGCTA AACAATCTGC AGTAAAGTGC AAGTTAAAGT GAATCAATTA
 351 AAAGTAACCA GCAACCAAGT AAATCAACTG CAACTACTGA AATCTGCCAA
 401 GAAGTAATTA TTGAATACAA GAAGAGAAGT CTGAATACTT TCAACAAGTT
 451 ACCGAGAAAG AAGAATCTAC ACACAGCTAG CGTTTAAACT TAAGCTTGGT
 501 ACCGAGCTCG GATCCACTAG TCCAGTGTGG TGgaattcgg cttgggatga
 10 551 cgcctcctcc gcccgacgt gccgccccca gcgcaccgcg cgcgcgctc
 601 cctggcccg cggctcgggt ggggcttcg ctgcggctgc ggctgctgct
 651 gctgctctgg gcggccgccc cctccgccc gggccacctt agggagcggac
 701 cccgcatctt cgcgctctgg aaaggccatg tagggcagga ccgggtggac
 15 751 tttggccaga ctgagccgca cacggtgctt tccacgagc caggcagctc
 801 ctctgtgtgg gtgggaggac gtggcaaggc ctacctctt gacttccccg
 851 agggcaagaa cgcctctgtg cgcacggtga atatcggtc cacaagggg
 901 tcctgtctgg ataagcggga ctgcgagAAC tacatcactc tcctggagag
 20 951 gcggagtgag gggctgctgg cctgtggcac caacgcccgg cccccagct
 1001 gctggaacct ggtgaatggc actgtggtgc cacttggcga gatgagaggc
 1051 tacgccccct tcagcccga cgagaactcc ctggttctgt ttgaagggga
 25 1101 cgaggtgtat tccaccatcc ggaagcagga atacaatggg aagatccctc
 1151 ggttccgccc catccggggc gagagtgagc tgtacaccag tgatactgtc
 1201 atgcagaacc cacagttcat caaagccacc atcgtgcacc aagaccaggc
 1251 ttacgatgac aagatctact acttcttccg agaggacaat cctgacaaga
 30 1301 atcctgaggc tcctctcaat gtgtcccgtg tggcccagtt gtgcagggg
 1351 gaccaggggtg gggaaagttc actgtcagtc tccaagtga acacttttct
 1401 gaaagccatg ctggtatgca gtgatgctgc caccaacaag aacttcaaca
 1451 ggctgcaaga cgtcttctctg ctccctgacc ccagcggcca gtggaggggac
 35 1501 accaggggtc atggtgtttt ctccaacccc tggaactact cagccgtctg
 1551 tgtgtattcc ctccgtgaca ttgacaaggc cttccgtacc tcctcactca
 1601 agggctacca ctcaagcctt cccaacccgc ggcctggcaa gtgcctccca
 40 1651 gaccagcagc cgataccac agagaccttc cagggtggctg accgtcacc
 1701 agaggtggcg cagaggggtg agcccatggg gcctctgaag acgccattgt
 1751 tccactctaa ataccactac cagaaagtgg ccgttcaccg catgcaagcc
 1801 agccacgggg agacctttca tgtgctttac ctaactacag acaggggcac
 45 1851 tatccacaag gtggtggaac cgggggagca ggagcacagc ttcgccttca
 1901 acatcatgga gatccagccc ttccgcccgc cggctgccat ccagaccatg
 1951 tcgctggatg ctgagcggag gaagctgtat gtgagctccc agtgggaggc
 2001 gagccagggtg cccctggacc tgtgtgaggt ctatggcggg ggctgccacg
 50 2051 gttgcctcat gtcccgagac ccctactgcg gctgggacca gggccgctgc
 2101 atctccatct acagctccga acggtcagtg ctgcaatcca ttaatccagc
 2151 cgagccacac aaggagtgtc ccaaccccaa accagacaag gcccactgc

55

2201 agaaggtttc cctggcccca aactctcgt actacctgag ctgccccatg
 2251 gaatcccgcc acgccaccta ctcatggcgc cacaaggaga acgtggagca
 5 2301 gagctgcgaa cctggtcacc agagcccca ctgcatcctg ttcacgaga
 2351 acctcacggc gcagcagtag gccactact tctgcgaggg ccaggagggc
 2401 tcctacttcc gcgaggctca gcactggcag ctgctgccc aggacggcat
 2451 catggccgag cacctgctgg gtcatgcctg tgccctgggt gcctccctct
 10 2501 ggctgggggt gctgcccaca ctactcttg gcttgcctgg ccacgtgaag
 2551 cttGGGCCCG AACAAAACT CATCTCAGAA GAGGATCTGA ATAGCGCCGT
 2601 CGACCATCAT CATCATCATC ATTGAGTTTA TCCAGCACAG TGGCGGCCGC
 2651 TCGAGTCTAG AGGGCCCCGT TAAACCCGCT GATCAGCCTC GACTGTGCCT
 15 2701 TCTAGTTGCC AGCCATCTGT TGTTTGCCCC TCCCCCGTGC CTTCCTTGAC
 2751 CCTGGAAGGT GCCACTCCCA CTGTCCTTTC CTAATAAAAT GAGGAAATTG
 2801 CATCGCATTG TCTAGTAGG TGTCATTCTA TTCTGGGGGG TGGGGTGGGG
 2851 CAGGACAGCA AGGGGGAGGA TTGGGAAGAC AATAGCAGGC ATGCTGGGGA
 20 2901 TCGGGTGGGC TCTATGGCTT CTGAGGCGGA AAGAACCAGC TGGGGCTCTA
 2951 GGGGGTATCC CCACGCGCCC TGTAGCGGCG CATTAGCGC GCGGGTGTG
 3001 GTGGTTACGC GCAGCGTGAC CGCTACACTT GCCAGCGCCC TAGCGCCCCG
 3051 TCCTTTTCGCT TTCTTCCCTT CCTTCTCGC CACGTTCGCC GGCTTTCCCC
 25 3101 GTCAAGCTCT AAATCGGGG ATCCCTTTAG GGTTCGATT TAGTGCTTTA
 3151 CGGCACCTCG ACCCAAAAA ACTTGATTAG GGTGATGGT CACGTAGTGG
 3201 GCCATCGCCC TGATAGACGG TTTTTCGCC TTTGACGTTG GAGTCCACGT
 3251 TCTTTAATAG TGGACTCTTG TTCCAACTG GAACAACACT CAACCCTATC
 30 3301 TCGGTCTATT CTTTGTATTT ATAAGGGATT TTGGGGATT CGGCCTATTG
 3351 GTTAAAAAAT GAGCTGATTT AACAAAAAT TAACGCGAAT TAATTCTGTG
 3401 GAATGTGTGT CAGTTAGGGT GTGGAAAGTC CCCAGGCTCC CCAGGCAGGC
 35 3451 AGAAGTATGC AAAGCATGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA GGTGTGAAA
 3501 GTCCCCAGGC TCCCAGCAG GCAGAAGTAT GCAAAGCATG CATCTCAATT
 3551 AGTCAGCAAC CATAGTCCCG CCCCTAACTC CGCCCATCCC GCCCTAACT
 3601 CCGCCAGTT CCGCCATTC TCCGCCCAT GGCTGACTAA TTTTTTTTAT
 40 3651 TTATGCAGAG GCCGAGGCCG CCTCTGCCTC TGAGCTATTC CAGAAGTAGT
 3701 GAGGAGGCTT TTTTGGAGGC CTAGGCTTTT GCAAAAAGCT CCCGGGAGCT
 3751 TGTATATCCA TTTTCGGATC TGATCAAGAG ACAGGATGAG GATCGTTTCG
 3801 CATGATTGAA CAAGATGGAT TGCACGCAGG TTCTCCGGCC GCTTGGGTGG
 45 3851 AGAGGCTATT CGGCTATGAC TGGGCACAAC AGACAATCGG CTGCTCTGAT
 3901 GCCGCCGTGT TCCGGCTGTC AGCGCAGGGG CGCCCGGTTT TTTTGTCAA
 3951 GACCGACCTG TCCGGTGCC TGAATGAAT GCAGGACGAG GCAGCGCGGC
 4001 TATCGTGGCT GGCCACGACG GCGGTTCCCT GCGCAGCTGT GCTCGACGTT
 50 4051 GTCAGTGAAG CGGGAAGGGA CTGGCTGCTA TTGGGCGAAG TGCCGGGGCA
 4101 GGATCTCCTG TCATCTCACC TTGCTCCTGC CGAGAAAGTA TCCATCATGG

EP 0 892 047 A2

4151 CTGATGCAAT GCGGGCGGCTG CATACGCTTG ATCCGGCTAC CTGCCCATTG
 4201 GACCACCAAG CGAAACATCG CATCGAGCGA GCACGTACTC GGATGGAAGC
 5 4251 CGGTCTTGTC GATCAGGATG ATCTGGACGA AGAGCATCAG GGGCTCGCGC
 4301 CAGCCGAACT GTTCGCCAGG CTCAAGGCGC GCATGCCCGA CGGCGAGGAT
 4351 CTCGTCGTGA CCCATGGCGA TGCCTGCTTG CCGAATATCA TGGTGGAAAA
 4401 TGGCCGCTTT TCTGGATTCA TCGACTGTGG CCGGCTGGGT GTGGCGGACC
 10 4451 GCTATCAGGA CATAGCGTTG GCTACCCGTG ATATTGCTGA AGAGCTTGGC
 4501 GGCGAATGGG CTGACCGCTT CCTCGTGCTT TACGGTATCG CCGCTCCCGA
 4551 TTCGCAGCGC ATCGCCTTCT ATCGCCTTCT TGACGAGTTC TTCTGAGCGG
 4601 GACTCTGGGG TTCGAAATGA CCGACCAAGC GACGCCCAAC CTGCCATCAC
 15 4651 GAGATTTTGA TTCCACCGCC GCCTTCTATG AAAGGTTGGG CTTCCGGAATC
 4701 GTTTTCCGGG ACGCCGGCTG GATGATCCTC CAGCGCGGGG ATCTCATGCT
 4751 GGAGTTCTTC GCCCACCCCA ACTTGTTTAT TGCAGCTTAT AATGGTTACA
 4801 AATAAAGCAA TAGCATCACA AATTTACAA ATAAAGCATT TTTTTCCTG
 20 4851 CATTCTAGTT GTGGTTTGTC CAACTCATC AATGTATCTT ATCATGTCTG
 4901 TATACCGTCG ACCTCTAGCT AGAGCTTGGC GTAATCATGG TCATAGCTGT
 4951 TTCCTGTGTG AAATTGTTAT CCGCTCACAA TTCCACACAA CATACGAGCC
 5001 GGAAGCATAA AGTGTAAGC CTGGGGTGCC TAATGAGTGA GCTAACTCAC
 25 5051 ATTAATTGCG TTGCGCTCAC TGCCCGCTTT CCAGTCGGGA AACCTGTCGT
 5101 GCCAGCTGCA TTAATGAATC GGCCAACGCG CGGGGAGAGG CGGTTTGCGT
 5151 ATTGGGCGCT CTTCCGCTTC CTCGCTCACT GACTCGCTGC GCTCGGTCGT
 30 5201 TCGGCTGCGG CGAGCGGTAT CAGCTCACTC AAAGGCGGTA ATACGGTTAT
 5251 CCACAGAATC AGGGGATAAC GCAGGAAAGA ACATGTGAGC AAAAGGCCAG
 5301 CAAAAGGCCA GGAACCGTAA AAAGGCCGCG TTGCTGGCGT TTTTCCATAG
 5351 GCTCCGCCCC CCTGACGAGC ATCACAAAAA TCGACGCTCA AGTCAGAGGT
 35 5401 GGCAGAACCC GACAGGACTA TAAAGATACC AGGCGTTTCC CCCTGGAAGC
 5451 TCCCTCGTGC GCTCTCCTGT TCCGACCCTG CCGCTTACCG GATACCTGTC
 5501 CGCCTTTCTC CTTTCGGGAA GCGTGGCGCT TTCTCAATGC TCACGCTGTA
 5551 GGTATCTCAG TTCGGTGTAG GTCGTTGCT CCAAGCTGGG CTGTGTGCAC
 40 5601 GAACCCCCCG TTCAGCCCGA CCGCTGCGCC TTATCCGGTA ACTATCGTCT
 5651 TGAGTCCAAC CCGGTAAGAC ACGACTTATC GCCACTGGCA GCAGCCACTG
 5701 GTAACAGGAT TAGCAGAGCG AGGTATGTAG GCGGTGCTAC AGAGTTCTTG
 5751 AAGTGGTGGC CTAACCTACG CTACACTAGA AGGACAGTAT TTGGTATCTG
 45 5801 CGCTCTGCTG AAGCCAGTTA CCTTCGGAAA AAGAGTTGGT AGCTCTTGAT
 5851 CCGGCAAACA AACCACCGCT GGTAGCGGTG GTTTTTTGT TTGCAAGCAG
 5901 CAGATTACGC GCAGAAAAAA AGGATCTCAA GAAGATCCTT TGATCTTTTC
 5951 TACGGGGTCT GACGCTCAGT GGAACGAAAA CTCACGTAA GGGATTTTGG
 50 6001 TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTACCT AGATCCTTTT AAATTAAAAA
 6051 TGAAGTTTTA AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAACTT GGTCTGACAG

55

5 6101 TTACCAATGC TTAATCAGTG AGGCACCTAT CTCAGCGATC TGTCTATTTC
 6151 GTTCATCCAT AGTTGCCTGA CTCCCCGTCG TGTAGATAAC TACGATACGG
 6201 GAGGGCTTAC CATCTGGCCC CAGTGCTGCA ATGATACCGC GAGACCCACG
 6251 CTCACCGGCT CCAGATTTAT CAGCAATAAA CCAGCCAGCC GGAAGGGCCG
 6301 AGCGCAGAAG TGGTCCTGCA ACTTTATCCG CCTCCATCCA GTCTATTAAAT
 6351 TGTTCGCCGG AAGCTAGAGT AAGTAGTTCG CCAGTTAATA GTTTGCGCAA
 10 6401 CGTTGTTGCC ATTGCTACAG GCATCGTGGT GTCACGCTCG TCGTTTGTA
 6451 TGGCTTCATT CAGCTCCGGT TCCCAACGAT CAAGGCGAGT TACATGATCC
 6501 CCCATGTTGT GCAAAAAAGC GGTTAGCTCC TTCGGTCTC CGATCGTTGT
 6551 CAGAAGTAAG TTGGCCGAG TGTATCACT CATGGTTATG GCAGCACTGC
 15 6601 ATAATTCTCT TACTGTCATG CCATCCGTAA GATGCTTTTC TGTGACTGGT
 6651 GAGTACTCAA CCAAGTCATT CTGAGAATAG TGTATGCGGC GACCGAGTTG
 6701 CTCTTGCCCG GCGTCAATAC GGGATAATAC CGCGCCACAT AGCAGAACTT
 6751 TAAAAGTGCT CATCATTGGA AAACGTTCTT CGGGGCGAAA ACTCTCAAGG
 20 6801 ATCTTACCGC TGTTGAGATC CAGTTCGATG TAACCCACTC GTGCACCCAA
 6851 CTGATCTTCA GCATCTTTTA CTTTCACCAG CGTTTCTGGG TGAGCAAAAA
 6901 CAGGAAGGCA AAATGCCGCA AAAAAGGGAA TAAGGGCGAC ACGGAAATGT
 6951 TGAATACTCA TACTCTTCTT TTTTCAATAT TATTGAAGCA TTTATCAGGG
 25 7001 TTATTGTCTC ATGAGCGGAT ACATATTTGA ATGTATTTAG AAAAATAAAC
 7051 AAATAGGGGT TCCGCGCACA TTTCCCGGAA AAGTGCCACC TGACGTCGAC
 7101 GGATCGGG

Tabelle 12: Sequenz des rekombinanten Plasmids pQE30-H-SemaL-BH (SEQ ID NO.: 39)

35 1 CTCGAGAAAT CATAAAAAAT TTATTTGCTT TGTGAGCGGA TAACAATTAT
 51 AATAGATTCA ATTGTGAGCG GATAACAATT TCACACAGAA TTCATTAAAG
 101 AGGAGAAATT AACTATGAGA GGATCGCATC ACCATCACCA TCACGGatcc
 151 ctggttctgt ttgaagggga cgaggtgtat tccaccatcc ggaagcagga
 40 201 atacaatggg aagatccctc ggttccgccg catccggggc gagagtgagc
 251 tgtacaccag tgatactgtc atgcagaacc cacagttcat caaagccacc
 301 atcgtgcacc aagaccaggc ttacgatgac aagatctact acttcttccg
 351 agaggacaat cctgacaaga atcctgaggc tcctctcaat gtgtcccgtg
 45 401 tggcccagtt gtgcaggggg gaccaggggtg gggaaagttc actgtcagtc
 451 tccaagtgga acacttttct gaaagccatg ctggtatgca gtgatgctgc
 501 caccaacaag aacttcaaca ggctgcaaga cgtcttctctg ctccctgacc
 551 ccagcggccca gtggaggggac accaggggtct atggtgtttt ctccaacccc
 50 601 tggaactact cagccgtctg tgtgtattcc ctcggtgaca ttgacaaggt
 651 cttccgtacc tcctcactca agggctacca ctcaagcctt cccaacccgc

701 ggcctggcaa gtgcctccca gaccagcagc cgataccacac agaAAGCTTA
 751 ATTAGCTGAG CTTGGACTCC TGTGATAGA TCCAGTAATG ACCTCAGAAC
 801 TCCATCTGGA TTTGTTTACA ACGCTCGGTT GCCGCCGGGC GTTTTTTATT
 851 GGTGAGAATC CAAGCTAGCT TGGCGAGATT TTCAGGAGCT AAGGAAGCTA
 901 AAATGGAGAA AAAAATCACT GGATATACCA CCGTTGATAT ATCCCAATGG
 951 CATCGTAAAG AACATTTTGA GGCATTTTCA TCAGTTGCTC AATGTACCTA
 1001 TAACCAGACC GTTCAGCTGG ATATTACGGC CTTTTTAAAG ACCGTAAAGA
 1051 AAAATAAGCA CAAGTTTTAT CCGGCCTTTA TTCACATTCT TGCCCGCCTG
 1101 ATGAATGCTC ATCCGGAATT TCGTATGGCA ATGAAAGACG GTGAGCTGGT
 1151 GATATGGGAT AGTGTTTACC CTTGTTACAC CGTTTTCCAT GAGCAAACCTG
 1201 AAACGTTTTT ATCGCTCTGG AGTGAATACC ACGACGATTT CCGGCAGTTT
 1251 CTACACATAT ATTCGCAAGA TGTGGCGTGT TACGGTGAAA ACCTGGCCTA
 1301 TTTCCCTAAA GGGTTTATTG AGAATATGTT TTTCGTCTCA GCCAATCCCT
 1351 GGGTGAGTTT CACCAGTTTT GATTTAAACG TGGCCAATAT GGACAACTTC
 1401 TTCGCCCCCG TTTTCACCAT GGGCAAATAT TATACGCAAG GCGACAAGGT
 1451 GCTGATGCCG CTGGCGATTC AGGTTTATCA TGCCGTCTGT GATGGCTTCC
 1501 ATGTCGGCAG AATGCTTAAT GAATTACAAC AGTACTGCGA TGAGTGGCAG
 1551 GCGGGGGCGT AATTTTTTTA AGGCAGTTAT TGGTGCCCTT AAACGCCTGG
 1601 GGTAATGACT CTCTAGCTTG AGGCATCAAA TAAAACGAAA GGCTCAGTCG
 1651 AAAGACTGGG CCTTTCGTTT TATCTGTTGT TTGTCGGTGA ACGCTCTCCT
 1701 GAGTAGGACA AATCCGCCGC TCTAGAGCTG CCTCGCGCGT TTCGGTGATG
 1751 ACGGTGAAAA CCTCTGACAC ATGCAGCTCC CGGAGACGGT CACAGCTTGT
 1801 CTGTAAGCGG ATGCCGGGAG CAGACAAGCC CGTCAGGGCG CGTCAGCGGG
 1851 TGTGCGGGG TGTGCGGGCG CAGCCATGAC CCAGTCACGT AGCGATAGCG
 1901 GAGTGTATAC TGGCTTAACT ATGCGGCATC AGAGCAGATT GTACTGAGAG
 1951 TGCACCATAT GCGGTGTGAA ATACCGCACA GATGCGTAAG GAGAAAATAC
 2001 CGCATCAGGC GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCCTCGGT
 2051 CTGTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGGCG GTAATACGGT
 2101 TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC
 2151 CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA
 2201 TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA
 2251 GGTGGCGAAA CCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA
 2301 AGCTCCCTCG TCGCTCTCC TGTTCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT
 2351 GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAA TGCTCACGCT
 2401 GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTT GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG
 2451 CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACATCG
 2501 TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA
 2551 CTGGTAACAG GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC
 2601 TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT AGAAGGACAG TATTTGGTAT

2651 CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT
 2701 GATCCGGCAA ACAAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
 5 2751 CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT
 2801 TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACCTCACGT TAAGGGATT
 2851 TGGTCATGAG ATTATCAAAA AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA
 2901 AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA TATGAGTAAA CTTGGTCTGA
 10 2951 CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT
 3001 TTCGTTTCATC CATAGCTGCC TGAATCCCCG TCGTGTAGAT AACTACGATA
 3051 CGGGAGGGCT TACCATCTGG CCCCAGTGCT GCAATGATAC CGCGAGACCC
 3101 ACGCTCACCG GCTCCAGATT TATCAGCAAT AAACAGCCA GCCGGAAGGG
 15 3151 CCGAGCGCAG AAGTGGTCTT GCAACTTTAT CCGCCTCCAT CCAGTCTATT
 3201 AATTGTTGCC GGAAGCTAG AGTAAGTAGT TCGCCAGTTA ATAGTTTGCG
 3251 CAACGTTGTT GCCATTGCTA CAGGCATCGT GGTGTCACGC TCGTCGTTTG
 3301 GTATGGCTTC ATTCAGCTCC GGTTCCTAAC GATCAAGGCG AGTTACATGA
 20 3351 TCCCCCATGT TGTGCAAAA AGCGGTTAGC TCCTTCGGTC CTCCGATCGT
 3401 TGTCAGAAGT AAGTTGGCCG CAGTGTATC ACTCATGGTT ATGGCAGCAC
 3451 TGCATAATTC TCTTACTGTC ATGCCATCCG TAAGATGCTT TTCTGTGACT
 25 3501 GGTGAGTACT CAACCAAGTC ATTCTGAGAA TAGTGTATGC GCGGACCGAG
 3551 TTGCTCTTGC CCGGCGTCAA TACGGGATAA TACCGCGCCA CATAGCAGAA
 3601 CTTTAAAGT GCTCATCATT GGAAAACGTT CTTCGGGGCG AAAACTCTCA
 3651 AGGATCTTAC CGCTGTTGAG ATCCAGTTCG ATGTAACCCA CTCGTGCACC
 30 3701 CAACTGATCT TCAGCATCTT TTAATTTTAC CAGCGTTTCT GGGTGAGCAA
 3751 AAACAGGAAG GCAAAATGCC GCAAAAAGG GAATAAGGCG GACACGGAAA
 3801 TGTTGAATAC TCATACTCTT CCTTTTTTCAA TATTATTGAA GCATTATCA
 3851 GGGTTATTGT CTCATGAGCG GATACATATT TGAATGTATT TAGAAAAATA
 35 3901 AACAAATAGG GGTTCGCGCG ACATTTCCCC GAAAAGTGCC ACCTGACGTC
 3951 TAAGAAACCA TTATTATCAT GACATTAACC TATAAAAATA GCGGTATCAC
 4001 GAGGCCCTTT CGTCTTCAC

Tabelle 13: Sequenz des rekombinanten Plasmids pQE31-H-SemaL-SH (SEQ ID NO.: 40)

1 CTCGAGAAAT CATAAAAAAT TTATTTGCTT TGTGAGCGGA TAACAATTAT
 45 51 AATAGATTCA ATTGTGAGCG GATAACAATT TCACACAGAA TTCATTAAAG
 101 AGGAGAAATT AACTATGAGA GGATCGCATC ACCATCACCA TCACACGGAT
 151 CCGCATGCga gctcccagtg ggaggtgagc caggtgcccc tggacctgtg
 50 201 tgaggtctat ggcgggggct gccacggttg cctcatgtcc cgagaccctt
 251 actgcggctg ggaccagggc cgctgcatct ccatctacag ctccgaacgg
 301 tcagtgtctgc aatccattaa tccagccgag ccacacaagg agtgtcccaa

351 ccccaaacca gacaaggccc cactgcagaa ggtttccctg gccccaaact
 401 ctcgctacta cctgagctgc cccatggaat cccgccacgc cacctactca
 5 451 tggcgccaca aggagaacgt ggagcagagc tgcgaacctg gtcaccagag
 501 ccccaactgc atcctgttca tcgagaacct cacggcgagc cagtacggcc
 551 actacttctg cgaggcccag gagggctcct acttcgcgca ggctcagcac
 601 tggcagctgc tgcccagga cggcacatg gccgagcacc tgctgggtca
 10 651 tgctgtgcc ctggtgcct cctctggct gggggtgctg cccacactca
 701 ctcttggctt gctggtccac gtgaagctta ATTAGCTGAG CTTGGACTCC
 751 TGTTGATAGA TCCAGTAATG ACCTCAGAAC TCCATCTGGA TTTGTTTCTG
 801 ACGCTCGGTT GCCGCCGGGC GTTTTTTATT GGTGAGAATC CAAGCTAGCT
 15 851 TGGCGAGATT TTCAGGAGCT AAGGAAGCTA AAATGGAGAA AAAATCACT
 901 GGATATACCA CCGTTGATAT ATCCCAATGG CATCGTAAAG AACATTTTGA
 951 GGCATTTCTAG TCAGTTGCTC AATGTACCTA TAACCAGACC GTTCAGCTGG
 1001 ATATTACGGC CTTTTTAAAG ACCGTAAAGA AAAATAAGCA CAAGTTTTAT
 20 1051 CCGGCCTTTA TTCACATTCT TGCCCGCCTG ATGAATGCTC ATCCGGAATT
 1101 TCGTATGGCA ATGAAGACG GTGAGCTGGT GATATGGGAT AGTGTTTACC
 1151 CTTGTTACAC CGTTTTCCAT GAGCAAACG AAACGTTTTT ATCGCTCTGG
 1201 AGTGAATACC ACGACGATTT CCGGCAGTTT CTACACATAT ATTGCAAGA
 25 1251 TGTGGCGTGT TACGGTGAAA ACCTGGCCTA TTTCCCTAAA GGGTTTATTG
 1301 AGAATATGTT TTTCTCTCA GCCAATCCCT GGGTGAGTTT CACCAAGTTT
 1351 GATTTAAACG TGGCCAATAT GGACAACTT TCGCCCCCG TTTTACCAT
 1401 GGGCAAATAT TATACGCAAG GCGACAAGGT GCTGATGCCG CTGGCGATTG
 30 1451 AGGTTTATCA TGCCGCTGT GATGGCTTCC ATGTGGCAG AATGCTTAAT
 1501 GAATTACAAC AGTACTGCGA TGAGTGGCAG GCGGGGGCGT AATTTTTTTA
 1551 AGGCAGTTAT TGGTGGCCTT AAACGCCTGG GGTAAATGACT CTCTAGCTTG
 35 1601 AGGCATCAA TAAACGAAA GGCTCAGTCG AAAGACTGGG CCTTTCGTTT
 1651 TATCTGTTGT TTGTCGGTGA ACGCTCTCCT GAGTAGGACA AATCCGCCGC
 1701 TCTAGAGCTG CCTCGCGCGT TTCGGTGATG ACGGTGAAA CCTCTGACAC
 1751 ATGCAGCTCC CGGAGACGGT CACAGCTTGT CTGTAAGCGG ATGCCGGGAG
 40 1801 CAGACAAGCC CGTCAGGGCG CGTCAGCGGG TGTTGGCGGG TGTCGGGGCG
 1851 CAGCCATGAC CCAGTCAGT AGCGATAGCG GAGTGTATAC TGGCTTAACT
 1901 ATGCGGCATC AGAGCAGATT GTACTGAGAG TGCACCATAT GCGGTGTGAA
 1951 ATACCGCACA GATGCGTAAG GAGAAAATAC CGCATCAGGC GCTCTTCCGC
 45 2001 TTCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CTGTGGCTG CGGCGAGCGG
 2051 TATCAGCTCA CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT
 2101 AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG
 2151 TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC CCCCTGACG
 50 2201 AGCATCACA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA
 2251 CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TCGCTCTCC

2301 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG
 2351 GAAGCGTGGC GCTTTCTCAA TGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG
 2401 TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC
 2451 CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACATCG TCTTGAGTCC AACCCGGTAA
 2501 GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
 2551 GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA
 2601 CGGCTACACT AGAAGGACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG
 2651 TTACCTTCGG AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC
 2701 GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA
 2751 AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG TCTGACGCTC
 2801 AGTGGAACGA AAACCTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
 2851 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT
 2901 CTAAAGTATA TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA
 2951 GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTTCATC CATAGCTGCC
 3001 TGACTCCCCG TCGTGTAGAT AACTACGATA CGGGAGGGCT TACCATCTGG
 3051 CCCAGTGCT GCAATGATAC CGCGAGACCC ACGCTCACCG GCTCCAGATT
 3101 TATCAGCAAT AAACCAGCCA GCCGGAAGGG CCGAGCGCAG AAGTGGTCCT
 3151 GCAACTTTAT CCGCTCCAT CCAGTCTATT AATTGTTGCC GGGAGGCTAG
 3201 AGTAAGTAGT TCGCCAGTTA ATAGTTTGGC CAACGTTGTT GCCATTGCTA
 3251 CAGGCATCGT GGTGTCACGC TCGTCGTTG GTATGGCTTC ATTCAGCTCC
 3301 GGTTCCCAAC GATCAAGGCG AGTTACATGA TCCCCATGT TGTGCAAAAA
 3351 AGCGGTAGC TCCTTCGGTC CTCCGATCGT TGTCAGAAGT AAGTTGGCCG
 3401 CAGTGTTATC ACTCATGGTT ATGGCAGCAC TGCATAATTC TCTTACTGTC
 3451 ATGCCATCCG TAAGATGCTT TTCTGTGACT GGTGAGTACT CAACCAAGTC
 3501 ATTCTGAGAA TAGTGTATGC GGCGACCGAG TTGCTCTTGC CCGGCGTCAA
 3551 TACGGGATAA TACCGCGCCA CATAGCAGAA CTTTAAAAGT GCTCATCATT
 3601 GGAAAACGTT CTCGGGGCG AAAACTCTCA AGGATCTTAC CGCTGTTGAG
 3651 ATCCAGTTCG ATGTAACCCA CTCGTGCACC CAACTGATCT TCAGCATCTT
 3701 TTACTTTCAC CAGCGTTTCT GGGTGAGCAA AAACAGGAAG GCAAAATGCC
 3751 GCAAAAAGG GAATAAGGGC GACACGAAA TGTGAATAC TCATACTCTT
 3801 CCTTTTTCAA TATTATTGAA GCATTTATCA GGGTTATTGT CTCATGAGCG
 3851 GATACATATT TGAATGTATT TAGAAAAATA AACAAATAGG GGTTCGCGC
 3901 ACATTTCCCC GAAAAGTGCC ACCTGACGTC TAAGAAACCA TTATTATCAT
 3951 GACATTAACC TATAAAATA GGCGTATCAC GAGGCCCTTT CGTCTTCAC

Tablelle 14: (Partielle) Nukleotidsequenz des humanen Semaphorin L Gens.

(8888 Nukleotide) (SEQ ID NO.: 41):

GAGCCGCACACGGTGCTTTTCCACGAGCCAGGCAGCTCCTCTGTGTGGGTGGGAGGACGT
GGCAAGGTCTACCTCTTTGACTTCCCCGAGGGCAAGAACGCATCTGTGCGCACGGTGAGC
5 CTCTCTCTTCCCCAACACCCCCCTACCCTCTTATCTCCCCCTCTGGCCCTGCCAAGGGT
CCTCAGGGGAATCCGAGGGAGCTGGCTTCTCTTCCCTAAACTGCCCCCACCTCCGTATCCTA
TAAATGGCTCCTGGGGGAGGCTCCCTAAAGGTAGTCCAGATTGGAGTGGGGAGCTGGGGC
GGTGTGGAGAAAACAGGAGCTAATGGGCCTGGCCAGCTGGGCAGCGCTGCTGCGGAAAG
10 CCCAGGCTGGAAGCTGGGCCCCAGAGCCCATGCCTGGTCTTCTGAACCTCTGGGCCTCA
GCTCTGGATATGAGACCCTGTTTGACCTCAGGTAGATCACTACCCCTCTCAGAGCCCCAG
TTGCTCATCTGTGAGATGAGAATAATGGTTGCTTCCTTTGGGGCTTATCCTGAGGCTGTG
TGGAAAGCATTTACAGGGGTACCTCACCCCTGGCAGATTGAACTAATGCTTCTCCCCCTCC
15 CCAGGTGAATATCGGCTCCACAAAGGGGTCTGTCTGGATAAGCGGGTGAGCGGGGGAGG
GATCTGGAGGGGTCTGAGCCACTTGGTAAAGGGAGAGGAGACCCTGAGGGTCTAAGGAAG
GAAGCATGGCCCTGCCCCACGAGTCCCAGACTGATGGGGAGACGTGGTCTCTGTGCTTA
GGGGATGGCGTCAGCTGCACACACTCTGGGCTGTCCCGGGAGGCTGTCACCTATGCTAAG
20 CCGTTCTGACACCTTCTTCCCTGATCCTGGGGGTCTAGTGCTAGGCTTGCCAGGGCCTT
CCAGCAACCAATTTCTCTCCTCCCTTCTCTCTTCCCCGGGCAGGACTGCGAGAATACAT
CACTCTCCTGGAGAGGCGGAGTGAGGGGCTGCTGGCCTGTGGCACCAACGCCCCGGCACCC
CAGCTGCTGGAACCTGGTGAGAAGGCTGCTCCCCATGTGCCTGATCAGCTCACCTTCTAC
25 TGCGTGGGCTTCTGCCCCCTCATGGTGGGAAGGAGATGGCGAGACTCCAATGCTGGCCTTG
CCCTGGGAGGATGGGGCTCCTGGCCGAGAACTGGCCGTCATGGGAGGCAGTGGCTGTGG
GATTATGTGGCCATCCAACCTCTGGATCTCCACAGGTGAATGGCACTGTGGTGCCACT
30 TGGCGAGATGAGAGGCTACGCCCCCTTACGCCCCGACGAGAACTCCCTGGTTCTGTTTGA
AGGTTGGGGCATGCTTCGGAACCTGGGCTGGGAGCAGGATGGTCAGCTCTTTGTCCAGTGT
CCGGAGGAGGGACTTCCAGGAGCTGCCTGCCCTTACTCATTTCTCCCTCCCACTGACCCC
AGGGGACGAGGTGTATTCCACCATCCGGAAGCAGGAATACAATGGGAAGATCCCTCGGTT
35 CCGCCGCATCCGGGGCGAGAGTGAGCTGTACACAGTGATACTGTCATGCAGAGTGAGTC
AGGCTCCGGCTGGGCTGAGGGTGGGCAAGGGGGTGTGAGCACTTAAGGTGGCAGATGGGA
TCCTGATGTTTCTGGGAGGCTCCCTGAGGGCCGCTGGGGCCATGCAGGAAAGCAGGACC
TTGGTATAGGCCTGAGAAGTTAGGGTTGGCTGGGAGCAGAGGAACAGACAAGGTATAGCA
40 GTGGGATGGGCCCAGCCCTCTTCAGGAACACAAACAGAGGGAGCCCCAGACCCAGTGCAG
GGTCCCCAGGAGCCAAAGTTTATCCTCTGCTGAGTTCACGTGGAGGCAGCCCCCAACTC
CCTCCTCATCAGGGCTCTGCCAATTGAGCAGAAAGTGACATAGGGGCCCCCAGGGACCTTC
45 CCCCCTCCCCAGGCATGAAGTCATTGCTCCTGGGCCGATGACATCTTTGTAGGAAGAGG
GCAAAACAGGTGTGGGGTGGAGGTGCAGGGTCTAGGGCCCCCTCGGGGAGTTGGACCTGAT
GTTATGAGTCCTATTCCAGATCTGATTTGCCATGGTTTGTGACAGCCGAAGGAGGGAGG
AGAGTGTGCAGGGTTGGAATGGTCTCCCGGGCAAGCTTCCAGCCTTACGCCCATTGCT
50 TCTGTGCCCTGGCAGACCCACAGTTCATCAAAGCCACCATCGTGCACCAAGACCAGGCTT
ACGATGACAAGATCTACTACTTCTTCCGAGAGGACAATCCTGACAAGAATCCTGAGGCTC
CTCTCAATGTGTCCCGTGTGGCCAGTTGTGCAGGGTGAACACGGGCGTGAGGGCTGCTG

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

GGAGGGGCGCTGAACCACAGGGATACTGGCCTCTGCCAGGCAGAATGAGGGAGTCAGGCC
TGCCTGTCTTTGGGATTGTGCAGGTGAGAAGAAACATTGAGGAGTTGATGGGGCACA
AATTAGGTATGGGAAGGAGTTCCAGGGGGCAGAACCTTTGCCATCTCACAGAGGACAGG
GGCAGCTTCTCTTCCCTGGAGTAGGCCCTGCTGGGGGAAGCTGGGTGGAATGCCGTG
GGAGATGCTCCTGCTTTCTGGAAGCCACAGGACACGGAGGAGCCAGTCCTGAGTTGGGT
TTGTGCGAGCTTCCCATGCCAGCTGCCTTCCTTGAGACTGGAAGGGCCTCTAGCACCCC
TGGGGCCATTCAATTCAGGCCCAGGCGCCCAACCTCAGTTGTTACATTCCCCATGTGAT
CTCCTGTTGCTGCTTACCTTGGGACTGTCTCGGCTTTGGTGACCTTGTAGGAACTGGA
ACCCACAGCACCATTGTTTGGCTCCTGGAAGCCTTGGGGAGAGGAATTTCCACAGGGCAG
GGCCTGGGTCTGATTCCCTGCCTCTTACTCCCTATTATCCCGGCTACACCCCTGGGC
CCCCATCCTTGCTTGGCTCCAGTACTGGCTGGCACAGCTGTTGTGGTCATCCAGGGATGG
CAGGGCACTGGGGAACAGAAGAGAGAGGTACACAGTGCGGAACTGGGAGCAGGAGCTAG
GACAAGGAAGGCTGGACTTGGGCCATGGATTCCCTTCTGCAGACTTGGGAAGTGAGCAC
ACTTGAGTGATTAGAGAAGGTGTCTTCGTTCTAAGGGCAGTGAGGAGGCACCATTTTGG
AGCCTGCATCATTTCGTATTTGGGCTAGATTGAAAAATAGAGCTTTCTAAGTCTCTGCAG
AGAATGGGAGGCTCTCACAACCTGGGAGAAGTATTGGCTCTTTTCTGAGAATTTTGCCAA
GGGTATGCTGTTACTGGGGCTGGTTTGAAGGAGTATAGGGCATTATGTCTGTGAAGGCA
GTGGCTGGGGTGGGGCCTTATCAGGCCCCAAGGAGCATCTGGCCACATCTCAGAGTCCACA
GATGAGGATCACGGATGTGTAGAGGAAACATCCTAGGCAGGCAATCATCTGACTGCTTTT
TTGGGGCAGGTGATGCCCTGGGAAATTGGGAGGGAGGGAGAGAGGGAGGTAGGCTATTCT
AGAACTGGGAGAGCAGGTGAGGTAGGATTGGGAGGACCAGGGGTGAGGTCCCCATTGG
TCCCTAATTGAGAACGGAGAGAGCATTGGTCTAGGAGGCAGGCAGCTCGGTTATAAGACC
TTGGGAACTCTTGATTAGAAATCCAAGATCCTTTTGTAGATCTAGGATTTTATAAAATTAA
GATATCCCCTAAGATCAAATGCAACGTGGAGTCCCTGAATTGGATCCTAGAACAGAAGAAG
GACATTTGTGGAAAACTAGTGAAATCCAAATAAAGTCTGTAGTTTGTTAATAGTAATG
CACCATGTCAGTTGCCTAGTTGTGACAAATATACCGTGGTTATGTAAGATGGTAACATT
AGGGGGAACCTGGAGAAGGGTAGATTGGAGCTCTCTGTACTATCTTTGCAACTTTTCTGGG
AATCTAAATTAATCCAAATAAAAAAATGTATTTAAAGTAAATATATTTCCCTAAGA
GTCCAGGAGGCAGGGGAGTTGTAGAAGCAGCTGAGTGGTTGGGTCTGACAGATTTGGTT
CCAACCTCGGTCTCTGCTGCTCACCAGCTGTGTGACCTTGAGCAAGTGGCTTAGCCTTTCT
GAGCCTGATTTCTTATCTGTGGAGTGGGGAAGATGACAGCCACCTCGCAGGGCTGTGGA
GGGTAAACGAGGTGATGCATGGACAGCAGCCGCACTGACCTTGCTGGTGTGGGGCTCCT
GCTTCTGTCTTCCCGTGCAGCCTTGGGAATGTTGGAGGCCGTATCCAGGGACCCCTGGG
CCTCCTGGGATGGCCTCTCTGGATCAGCCTTGAAGGTTCAGGCTGCCCTTAGGCTCCC
ACATTCTTCCCCAGTCAGCTCTCCTCGCCCTGCCACACCAGTCTGTGACCTTGCCT
GAGTTGTGACTTCCCACCCCTCCCCGGCCTAGAGGAAAGCTGCCTGGCCCCCTCAGTGGGA
CTCCCGCCCACTGACCCTCTGTCCACCATACACAGACAGGGGCACTATCCACAAGGTGGT
GGAAACGGGGGAGCAGGAGCACAGCTTCGCCTTCAACATCATGGAGATCCAGCCCTTCCG
CCGCGCGGCTGCCATCCAGACCATGTGCTGGATGCTGAGCGGGTGAGCCTTCCCCCACT

GCGTCCCATGGGCTATGCAGTGACTGCAGCTGAGGACAGGGCTCCTTTGCATGTGATTTG
 TGTGTTCTTTTAAGAGCTTCTAGGCCTTAGGGCTGGACATTTAGGACTGAGTGTGGGT
 5 GGGGCCCCGGGCTGACCCAATCCTGCTGCCTTCCAGAGGAAGCTGTATGTGAGCTCCCA
 GTGGGAGGTGAGCCAGGTGCCCTGGACCTGTGTGAGGTCTATGGCGGGGGCTGCCACGG
 TTGCCTCATGTCCCAGACCCCTACTGCGGCTGGGACCAGGGCCGCTGCATCTCCATCTA
 CAGCTCCGAACGGTACGTTGGCCGGGATCCCTCCGTCCCTGGGACAAGGTGGGCATGGGA
 10 CAGGGGGAGGTGTTGTCTGGGCTGGAAGAGGTGGCGGTACTGGGCCTTTCTTGTGGGACCT
 CCTCTCTACTGGAAGTGCAGTGGGGTAAGGATATGAGGGTCAGGTCTGCAGCCTTGAT
 CTGCTGATCCTCTTTCGTCTCTCCCACTCCAGGTCAGTGTGCAATCCATTAATCCAGCC
 GAGCCACACAAGGAGTGTCCCAACCCCAAACAGGTACCTGATCTGGCCCTGCTGGCGGC
 15 TGTGGCCCAATGAGTGGGGTACTGCCCTGCCCTGATTGTCTGGTCTGAGGGAAACATGG
 CCTTGTCTGTGGGCCCCAGGTACATGGGGCAGGATACAGTCCCTGCAGAGGGAGCCCTCT
 TGGTGGGATGAGCGAGACGGGAGAAAAAAGGAGGACGCTGAGGGCTGGGTTCCTCCACGTT
 CATTGAGAAGCCTTGTCTGGGATCCCACTCGGTGGGGAGGACACATCTCCCTGGGAG
 20 CTCTTTGTCCCTCCTCACGGCTGCTTCCCCACTGCCTCCCCAGACAAGGCCCTGCTGAG
 AAGGTTTTCCCTGGCCCCAACTCTCGCTACTACCTGAGCTGCCCCATGGAATCCCGCCAC
 GCCACCTACTCATGGCGCCACAAGGAGAACGTGGAGCAGAGCTGCCAACCTGGTCACCAG
 AGCCCCAACTGCATCCTGTTTCATCGAGAACCTCACGGCGCAGCAGTACGGCCACTACTTC
 25 TGCGAGGCCCAGGAGGGCTCCTACTTCCGCGAGGCTCAGCACTGGCAGCTGCTGCCGAG
 GACGGCATCATGGCCGAGCACCTGCTGGGTCATGCCTGTGCCCTGGCCGCCTCCCTCTGG
 CTGGGGGTGCTGCCCACTCACTCTTGGCTTGTGGTCCACTAGGGCCTCCCGAGGCTG
 GGCATGCCTCAGGCTTCTGCAGCCAGGGCACTAGAACGTCTCACACTCAGAGCCGGCTG
 30 GCGCGGAGCTCCTTGCTGCCACTTCTTCCAGGGGACAGAATAACCCAGTGGAGGATGC
 CAGGCCTGGAGACGTCCAGCCGAGGCGGCTGCTGGGCCCCAGGTGGCGCACGGATGGTG
 AGGGGCTGAGAATGAGGGCACCGACTGTGAAGCTGGGGCATCGATGACCCAAGACTTTAT
 CTTCTGGAAAATATTTTTCAGACTCCTCAAACTTGACTAAATGCAGCGATGCTCCAGCC
 35 CAAGAGCCCATGGGTGCGGGAGTGGGTTTGGATAGGAGAGCTGGGACTCCATCTCGACCC
 TGGGGCTGAGGCCTGAGTCCTTCTGGACTCTTGGTACCCACATTGCCTCCTTCCCTCCC
 TCTCTCATGGCTGGGTGGCTGGTGTCTTGAAGACCCAGGGCTACCCTCTGTCCAGCCCT
 40 GTCCTCTGCAGCTCCCTCTCTGGTCTGGGTCCACAGGACAGCCGCTTGCATGTTTAT
 TGAAGGATGTTTGTCTTCCGGACGGAAGGACGGAAGGCTCTGAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAA

45 Tabelle 15: Nukleotidsequenz von pMelBacA-HSEAL (6622bp) (SEQ ID NO: 42)

1 GATATCATGG AGATAATTAA AATGATAACC ATCTCGCAA TAAATAAGTA
 □
 50 □
 51 TTTTACTGTT TTCGTAACAG TTTTGAATA AAAAAACCTA TAAATATGAA

55

101 ATTCTTAGTC AACGTTGCCC TTGTTTTTAT GGTCGTATAC ATTTCTTACA
 5 151 TCTATGCGGA TCGATGG gga tccgcccagg gccacctaag gagcggaccc
 201 cgcacatcttcg ccgtctggaa aggccatgta gggcaggacc ggggtggactt
 251 tggccagact gagccgcaca cgggtgctttt ccacgagcca ggcagctcct
 10 301 ctgtgtgggt gggaggacgt ggcaaggtct acctctttga cttccccgag
 351 ggcaagaacg catctgtgcg cacgggtgaat atcgggtcca caaaggggtc
 401 ctgtctggat aagcgggact gcgagaacta catcactctc ctggagaggc
 15 451 ggagtgaggg gctgctggcc tgtggcacca acgcccggca cccagctgc
 501 tggaacctgg tgaatggcac tgtggtgccca cttggcgaga tgagaggcta
 551 tgcccccttc agcccggacg agaactccct ggttctgttt gaaggggacg
 20 601 aggtgtattc caccatccgg aagcaggaat acaatgggaa gatccctcgg
 651 ttccgcccga tccggggcga gagtgagctg tacaccagtg atactgtcat
 701 gcagaacca cagttcatca aagccaccat cgtgcaccaa gaccaggctt
 25 751 acgatgacaa gatctactac ttcttccgag aggacaatcc tgacaagaat
 801 cctgaggctc ctctcaatgt gtcccgtgtg gccagttgt gcagggggga
 851 ccagggtggg gaaagttcac tgtcagtctc caagtggaac acttttctga
 30 901 aagccatgct ggtatgcagt gatgctgccca ccaacaagaa cttcaacagg
 951 ctgcaagacg tcttcctgct ccctgacccc agcggccagt ggagggacac
 35 1001 cagggtctat ggtgttttct ccaacccctg gaactactca gccgtctgtg
 1051 tgtattccct cggtgacatt gacaaggtct tccgtacctc ctactcaag
 1101 ggctaccact caagccttcc caaccgcgg cctggcaagt gcctcccaga
 40 1151 ccagcagccg ataccacacag agaccttcca ggtggctgac cgtcaccag
 1201 aggtggcgca gagggaggag cccatggggc ctctgaagac gccattgttc
 1251 cactctaaat accactacca gaaagtggcc gttcacgcga tgcaagccag
 45 1301 ccacggggag acctttcatg tgctttacct aactacagac aggggcacta
 1351 tccacaaggt ggtggaaccg ggggagcagg agcacagctt cgccttcaac
 1401 atcatggaga tccagccctt ccgcccgcgc gctgccatcc agaccatgct
 50 1451 gctggatgct gagcggagga agctgtatgt gagctcccag tgggaggtga
 1501 gccagggtgcc cctggacctg tgtgaggtct atggcggggg ctgccacggt

55

EP 0 892 047 A2

1551 tgcctcatgt cccgagaccc ctactgcggc tgggaccagg gccgctgcat
 1601 ctccatctac agctccgaac ggtcagtgct gcaatccatt aatccagccg
 5 1651 agccacacaa ggagtgtccc aaccccaaac cagacaaggc cccactgcag
 1701 aaggtttccc tggcccaaaa ctctcgctac tacctgagct gccccatgga
 1751 atccccgccac gccacctact catggcgcca caaggagaac gtggagcaga
 10 1801 gctgcgaacc tggtcaccag agccccaact gcatcctgtt catcgagaac
 1851 ctcacggcgc agcagtagcg ccactacttc tgcgaggccc aggagggtc
 1901 ctacttccgc gaggtcagc actggcagct gctgcccag gacggcatca
 15 1951 tggccgagca cctgctgggt catgcctgtg ccctgggtgc ctgaattc
 GA
 2001 AGCTTGGAGT CGACTCTGCT GAAGAGGAGG AAATTCTCCT TGAAGTTTCC
 20 2051 CTGGTGTTCA AAGTAAAGGA GTTGCACCA GACGCACCTC TGTTCACTGG
 2101 TCCGGCGTAT TAAACACGA TACATTGTTA TTAGTACATT TATTAAGCGC
 2151 TAGATTCTGT GCGTTGTTGA TTTACAGACA ATTGTTGTAC GTATTTTAAT
 25 2201 AATTCATTAA ATTTATAATC TTTAGGGTGG TATGTTAGAG CGAAAATCAA
 2251 ATGATTTTCA GCGTCTTTAT ATCTGAATTT AAATATTAAA TCCTCAATAG
 2301 ATTTGTAAAA TAGGTTTCGA TTAGTTTCAA ACAAGGGTTG TTTTCCGAA
 30 2351 CCGATGGCTG GACTATCTAA TGGATTTTCG CTCAACGCCA CAAAACCTGC
 2401 CAAATCTTGT AGCAGCAATC TAGCTTTGTC GATATTCGTT TGTGTTTTGT
 2451 TTTGTAATAA AGGTTCGACG TCGTTCAAAA TATTATGCGC TTTTGTATTT
 35 2501 CTTTCATCAC TGTCGTTAGT GTACAATTGA CTCGACGTAA ACACGTTAAA
 2551 TAAAGCCTGG ACATATTTAA CATCGGGCGT GTTAGCTTTA TTAGGCCGAT
 40 2601 TATCGTCGTC GTCCCAACCC TCGTCGTTAG AAGTTGCTTC CGAAGACGAT
 2651 TTTGCCATAG CCACACGACG CCTATTAATT GTGTCGGCTA ACACGTCCGC
 2701 GATCAAATTT GTAGTTGAGC TTTTGGGAAT TATTCTGAT TGCGGGCGTT
 45 2751 TTTGGGCGGG TTTCAATCTA ACTGTGCCCG ATTTTAATTC AGACAACACG
 2801 TTAGAAAGCG ATGGTGCAGG CGGTGGTAAC ATTCAGACG GCAAATCTAC
 2851 TAATGGCGGC GGTGGTGGAG CTGATGATAA ATCTACCATC GGTGGAGGCG
 50 2901 CAGGCGGGGC TGGCGGCGGA GGCGGAGGCG GAGGTGGTGG CGGTGATGCA
 2951 GACGGCGGTT TAGGCTCAA TGTCTCTTT CAGGCAACAC AGTCGGCACC

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

3001 TCAACTATTG TACTGGTTTC GGGCGTATGG TGCACTCTCA GTACAATCTG
3051 CTCTGATGCC GCATAGTTAA GCCAGCCCCG ACACCCGCCA ACACCCGCTG
3101 ACGCGCCCTG ACGGGCTTGT CTGCTCCCGG CATCCGCTTA CAGACAAGCT
3151 GTGACCGTCT CCGGGAGCTG CATGTGTCAG AGGTTTTTCAC CGTCATCACC
3201 GAAACGCGCG AGACGAAAGG GCCTCGTGAT ACGCCTATTT TTATAGGTTA
3251 ATGTCATGAT AATAATGGTT TCTTAGACGT CAGGTGGCAC TTTTCGGGGA
3301 AATGTGCGCG GAACCCCTAT TTGTTTATTT TTCTAAATAC ATTCAAATAT
3351 GTATCCGCTC ATGAGACAAT AACCCTGATA AATGCTTCAA TAATATTGAA
3401 AAAGGAAGAG TATGAGTATT CAACATTTCC GTGTCGCCCT TATTCCTTTT
3451 TTTGCGGCAT TTTGCCTTCC TGTTTTTGCT CACCCAGAAA CGCTGGTGAA
3501 AGTAAAAGAT GCTGAAGATC AGTTGGGTGC ACGAGTGGGT TACATCGAAC
3551 TGGATCTCAA CAGCGGTAAG ATCCTTGAGA GTTTTCGCCC CGAAGAACGT
3601 TTTCCAATGA TGAGCACTTT TAAAGTTCTG CTATGTGGCG CGGTATTATC
3651 CCGTATTGAC GCCGGGCAAG AGCAACTCGG TCGCCGCATA CACTATTCTC
3701 AGAATGACTT GGTGAGTAC TCACCAGTCA CAGAAAAGCA TCTTACGGAT
3751 GGCATGACAG TAAGAGAATT ATGCAGTGCT GCCATAACCA TGAGTGATAA
3801 CACTGCGGCC AACTTACTTC TGACAACGAT CGGAGGACCG AAGGAGCTAA
3851 CCGCTTTTTT GCACAACATG GGGGATCATG TAACTCGCCT TGATCGTTGG
3901 GAACCGGAGC TGAATGAAGC CATAACAAAC GACGAGCGTG ACACCACGAT
3951 GCCTGTAGCA ATGGCAACAA CGTTGCGCAA ACTATTAAC TGGCAACTAC
4001 TTA CTCTAGC TTCCCGGCAA CAATTAATAG ACTGGATGGA GGCGGATAAA
4051 GTTGCAGGAC CACTTCTGCG CTCGGCCCTT CCGGCTGGCT GGTTTATTGC
4101 TGATAAATCT GGAGCCGGTG AGCGTGGGTC TCGCGGTATC ATTGCAGCAC
4151 TGGGGCCAGA TGGTAAGCCC TCCCGTATCG TAGTTATCTA CACGACGGGG
4201 AGTCAGGCAA CTATGGATGA ACGAAATAGA CAGATCGCTG AGATAGGTGC
4251 CTCCTGATT AAGCATTGGT AACTGTCAGA CCAAGTTTAC TCATATATAC
4301 TTTAGATTGA TTTAAACTT CATTTTAAAT TTAAAAGGAT CTAGGTGAAG
4351 ATCCTTTTTG ATAATCTCAT GACCAAATC CCTTAACGTG AGTTTTCGTT
4401 CCACTGAGCG TCAGACCCCG TAGAAAAGAT CAAAGGATCT TCTTGAGATC
4451 CTTTTTTTCT GCGCGTAATC TGCTGCTTGC AAACAAAAA ACCACCGCTA

EP 0 892 047 A2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

4501 CCAGCGGTGG TTTGTTTGCC GGATCAAGAG CTACCAACTC TTTTCCGAA
4551 GGTAAGTGGC TTCAGCAGAG CGCAGATACC AAATACTGTT CTCTAGTGT
4601 AGCCGTAGTT AGGCCACCAC TTCAAGAACT CTGTAGCACC GCCTACATAC
4651 CTCGCTCTGC TAATCCTGTT ACCAGTGGCT GCTGCCAGTG GCGATAAGTC
4701 GTGTCTTACC GGGTTGGACT CAAGACGATA GTTACCGGAT AAGGCGCAGC
4751 GGTCGGGCTG AACGGGGGGT TCGTGACAC AGCCCAGCTT GGAGCGAACG
4801 ACCTACACCG AACTGAGATA CCTACAGCGT GAGCTATGAG AAAGCGCCAC
4851 GCTTCCCGAA GGGAGAAAGG CGGACAGGTA TCCGGTAAGC GGCAGGGTCG
4901 GAACAGGAGA GCGCACGAGG GAGCTTCCAG GGGGAAACGC CTGGTATCTT
4951 TATAGTCCTG TCGGGTTTCG CCACCTCTGA CTTGAGCGTC GATTTTGTG
5001 ATGCTCGTCA GGGGGGCGGA GCCTATGGAA AAACGCCAGC AACGCGGCCT
5051 TTTTACGGTT CCTGGCCTTT TGCTGGCCTT TTGCTCACAT GTTCTTTCCT
5101 GCGTTATCCC CTGATTCTGT GGATAACCGT ATTACCGCCT TTGAGTGAGC
5151 TGATACCGCT CGCCGACGCC GAACGACCGA GCGCAGCGAG TCAGTGAGCG
5201 AGGAAGCATC CTGCACCATC GTCTGCTCAT CCATGACCTG ACCATGCAGA
5251 GGATGATGCT CGTGACGGTT AACGCCTCGA ATCAGCAACG GCTTGCCGTT
5301 CAGCAGCAGC AGACCATTTT CAATCCGCAC CTCGCGGAAA CCGACATCGC
5351 AGGCTTCTGC TTCAATCAGC GTGCCGTCGG CGGTGTGCAG TTCAACCACC
5401 GCACGATAGA GATTTCGGGAT TTCGGCGCTC CACAGTTTCG GGTTTTCGAC
5451 GTTCAGACGT AGTGTGACGC GATCGGTATA ACCACCACGC TCATCGATAA
5501 TTTACCGGCC GAAAGGCGCG GTGCCGCTGG CGACCTGCGT TTCACCCTGC
5551 CATAAAGAAA CTGTTACCCG TAGGTAGTCA CGCAACTCGC CGCACATCTG
5601 AACTTCAGCC TCCAGTACAG CGCGGCTGAA ATCATCATT AAGCGAGTGG
5651 CAACATGGAA ATCGCTGATT TGTGTAGTCG GTTTATGCAG CAACGAGACG
5701 TCACGGAAAA TGCCGCTCAT CCGCCACATA TCCTGATCTT CCAGATAACT
5751 GCCGTCACTC CAACGCAGCA CCATCACC GCAGGCGGTTT TCTCCGGCGC
5801 GTAAAAATGC GCTCAGGTCA AATTCAGACG GCAAACGACT GTCCTGGCCG
5851 TAACCGACCC AGCGCCGTT GCACCACAGA TGAAACGCCG AGTTAACGCC
5901 ATCAAAAATA ATTGCGTCT GGCCTTCCTG TAGCCAGCTT TCATCAACAT

EP 0 892 047 A2

5951 TAAATGTGAG CGAGTAACAA CCCGTCGGAT TCTCCGTGGG AACAAACGGC
6001 GGATTGACCG TAATGGGATA GGTACAGTTG GTGTAGATGG GCGCATCGTA
5 6051 ACCGTGCATC TGCCAGTTTG AGGGGACGAC GACAGTATCG GCCTCAGGAA
6101 GATCGCACTC CAGCCAGCTT TCCGGCACCG CTTCTGGTGC CGGAAACCAG
10 6151 GCAAAGCGCC ATTCGCCATT CAGGCTGCGC AACTGTTGGG AAGGGCGATC
6201 GGTGCGGGCC TCTTCGCTAT TACGCCAGCT GGC GAAAGGG GGATGTGCTG
6251 CAAGGCGATT AAGTTGGGTA ACGCCAGGGT TTTCCAGTC ACGACGTTGT
15 6301 AAAACGACGG GATCTATCAT TTTTAGCAGT GATTCTAATT GCAGCTGCTC
6351 TTTGATACAA CTAATTTTAC GACGACGATG CGAGCTTTTA TTCAACCGAG
6401 CGTGCAATGTT TGCAATCGTG CAAGCGTTAT CAATTTTCA TTATCGTATT
20 6451 GTTGACATC AACAGGCTGG ACACCACGTT GAACTCGCCG CAGTTTTGCG
6501 GCAAGTTGGA CCCGCCGCGC ATCCAATGCA AACTTTCCGA CATTCTGTTG
25 6551 CCTACGAACG ATTGATTCTT TGTCCATTGA TCGAAGCGAG TGCCTTCGAC
6601 TTTTTCGTGT CCAGTGTGGC TT

30

35

40

45

50

55

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE INFORMATION:

(i) ANMELDER:

(A) NAME: Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
(B) STRASSE: -
(C) ORT: Frankfurt
(D) BUNDESLAND: -
(E) LAND: Deutschland
(F) POSTLEITZAHL: 65926
(G) TELEPHON: 069-305-7072
(H) TELEFAX: 069-35-7175
(I) TELEX: -

(ii) ANMELDETITEL: Humanes Semaphorin L (H-Sema-L) und
korrespondierende Semaphorine in anderen Spezies

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 44

(iv) COMPUTER-LESBARE FORM:

(A) DATENTRÄGER: Floppy disk
(B) COMPUTER: IBM PC compatible
(C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.25 (EPA)

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

(A) LÄNGE: 2636 Basenpaare
(B) ART: Nukleinsäure
(C) STRANGFORM: Einzel
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
(B) LAGE: 1..2636

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

CGGGGCCACG GGATGACGCC TCCTCCGCCC GGACGTGCCG CCCCCAGCGC ACCGCGCGCC	60
CGCGTCCCTG GCCCGCCGGC TCGTTGGGG CTTCGCTGC GGCTGCGGCT GCTGCTGCTG	120
CTCTGGGCGG CCGCCGCCTC CGCCAGGGC CACCTAAGGA GCGGACCCCG CATCTTCGCC	180
GTCTGGAAAG GCCATGTAGG GCAGGACCGG GTGGACTTTG GCCAGACTGA GCCGCACACG	240
GTGCTTTTCC ACGAGCCAGG CAGCTCCTCT GTGTGGGTGG GAGGACGTGG CAAGGTCTAC	300

CTCTTTGACT TCCCCGAGGG CAAGAACGCA TCTGTGCGCA CGGTGAATAT CGGCTCCACA 360
 AAGGGGTCCT GTCTGGATAA GCGGGACTGC GAGAACTACA TCACTCTCCT GGAGAGGCGG 420
 5 AGTGAGGGGC TGCTGGCCTG TGGACCAAC GCCCGGCACC CCAGCTGCTG GAACCTGGTG 480
 AATGGCACTG TGGTGCCACT TGGCGAGATG AGAGGCTACG CCCCCTTCAG CCCGGACGAG 540
 AACTCCCTGG TTCTGTTTGA AGGGGACGAG GTGTATTCCA CCATCCGGAA GCAGGAATAC 600
 10 AATGGGAAGA TCCCTCGGTT CCGCCGCATC CGGGGCGAGA GTGAGCTGTA CACCAGTGAT 660
 ACTGTCAATG AGAACCACCA GTTCATCAAA GCCACCATCG TGCACCAAGA CCAGGCTTAC 720
 15 GATGACAAGA TCTACTACTT CTCCGAGAG GACAATCCTG ACAAGAATCC TGAGGCTCCT 780
 CTCAATGTGT CCCGTGTGGC CCAGTTGTGC AGGGGGGACC AGGGTGGGGA AAGTTCACTG 840
 TCAGTCTCCA AGTGAACAC TTTTCTGAAA GCCATGCTGG TATGCAGTGA TGCTGCCACC 900
 20 AACAGAAGT TCAACAGGCT GCAAGACGTC TTCCTGCTCC CTGACCCAG CGGCCAGTGG 960
 AGGGACACCA GGGTCTATGG TGTCTCTCC AACCCCTGGA ACTACTCAGC CGTCTGTGTG 1020
 TATTCCCTCG GTGACATTGA CAAGGTCTTC CGTACCTCCT CACTCAAGGG CTACCACTCA 1080
 25 AGCCTTCCCA ACCCGCGGCC TGGCAAGTGC CTCCAGACC AGCAGCCGAT ACCCAGAG 1140
 ACCTTCCAGG TGGCTGACCG TCACCCAGAG GTGGCGCAGA GGGTGGAGCC CATGGGGCCT 1200
 CTGAAGACGC CATGTCTCCA CTCTAAATAC CACTACCAGA AAGTGGCCGT TCACCGCATG 1260
 CAAGCCAGCC ACGGGGAGAC CTTTCATGTG CTTTACCTAA CTACAGACAG GGGCACTATC 1320
 CACAAGGTGG TGGAAACCGG GGAGCAGGAG CACAGCTTCG CTTCAACAT CATGGAGATC 1380
 35 CAGCCCTTCC GCCGCGCGGC TGCCATCCAG ACCATGTGCG TGGATGCTGA GCGAGGAAG 1440
 CTGTATGTGA GCTCCAGTG GGAGGTGAGC CAGGTGCCCC TGGACCTGTG TGAGGTCTAT 1500
 GGCGGGGGCT GCCACGGTTG CCTCATGTCC CGAGACCCCT ACTGCGGCTG GGACCAGGGC 1560
 40 CGCTGCATCT CCATCTACAG CTCCGAACGG TCAGTGCTGC AATCCATTAA TCCAGCCGAG 1620
 CCACACAAGG AGTGTCCTAA CCCCAAACCA GACAAGGCCC CACTGCAGAA GGTTTCCCTG 1680
 GCCCCAACT CTCGCTACTA CCTGAGCTGC CCCATGGAAT CCCGCCACGC CACCTACTCA 1740
 45 TGGCGCCACA AGGAGAACGT GGAGCAGAGC TCGGAACCTG GTCACCAGAG CCCCAACTGC 1800
 ATCCTGTTCA TCGAGAACCT CACGGCGCAG CAGTACGGCC ACTACTTCTG CGAGGCCAG 1860
 50 GAGGGCTCCT ACTTCCGCGA GGCTCAGCAC TGGCAGCTGC TGCCCGAGGA CGGCATCATG 1920
 GCCGAGCACC TGCTGGGTCA TGCTGTGCC CTGGCTGCCT CCCTCTGGCT GGGGGTGTG 1980

55

5 CCCACACTCA CTCTTGGCTT GCTGGTCCAC TAGGGCCTCC CGAGGCTGGG CATGCCTCAG 2040
 GCTTCTGCAG CCCAGGGCAC TAGAACGTCT CACACTCAGA GCCGGCTGGC CCGGGAGCTC 2100
 CTTGCTGCC ACTTCTTCCA GGGGACAGAA TAACCCAGTG GAGGATGCCA GGCCTGGAGA 2160
 CGTCCAGCCG CAGGCGGCTG CTGGGCCCCA GGTGGCGCAC GGATGGTGAG GGGCTGAGAA 2220
 10 TGAGGGCACC GACTGTGAAG CTGGGGCATC GATGACCCAA GACTTTATCT TCTGAAAAAT 2280
 ATTTTTCAGA CTCCTCAAAC TTGACTAAAT GCAGCGATGC TCCAGCCCA AGAGCCCATG 2340
 GGTGGGGAG TGGGTTTGA TAGGAGAGCT GGGACTCCAT CTCGACCCTG GGGCTGAGGC 2400
 15 CTGAGTCCTT CTGGACTCTT GGTACCCACA TTGCCTCCTT CCCCTCCCTC TCTCATGGCT 2460
 GGGTGGCTGG TGTTCTGAA GACCCAGGGC TACCCTCTGT CCAGCCCTGT CCTCTGCAGC 2520
 TCCCTCTCTG GTCCTGGGTC CCACAGGACA GCCGCCTTGC ATGTTTATTG AAGGATGTTT 2580
 20 GCTTTCGGA CGGAAGGACG GAAAAAGCTC TGAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAA 2636

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 2:

- 25 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 1195 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 30 (D) TOPOLOGIE: linear
 (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)
 (ix) MERKMALE:
 35 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..1195

40 (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:
 CGGGGCTGCG GGATGACGCC TCCTCCTCCC GGACGTGCCG CCCCCAGCGC ACCGCGCGCC 60
 CGCGTCCTCA GCCTGCCGGC TCGGTTCGGG CTCCCGCTGC GGCTGCGGCT TCTGCTGGTG 120
 45 TTCTGGGTGG CCGCCGCCTC CGCCCAAGGC CACTCGAGGA GCGGACCCCG CATCTCCGCC 180
 GTCTGGAAAG GGCAGGACCA TGTGGACTTT AGCCAGCCTG AGCCACACAC CGTGCTTTTC 240
 CATGAGCCGG GCAGCTTCTC TGTCTGGGTG GGTGGACGTG GCAAGGTCTA CCACTTCAAC 300
 50 TTCCCGGAGG GCAAGAATGC CTCTGTGCGC ACGGTGAACA TCGGCTCCAC AAAGGGGTCC 360
 TGTCAAGACA AACAGGACTG TGGGAATTAC ATCACTCTTC TAGAAAGGCG GGGTAATGGG 420

55

CTGCTGGTCT GTGGCACCAA TGCCCGGAAG CCCAGCTGCT GGAAGTTGGT GAATGACAGT 480
 GTGGTGATGT CACTTGGTGA GATGAAAGGC TATGCCCCCT TCAGCCCGGA TGAGAACTCC 540
 5 CTGGTTCTGT TTGAAGGAGA TGAAGTGAC TCTACCATCC GGAAGCAGGA ATACAACGGG 600
 AAGATCCCTC GGTTCGACG CATTGCGGGC GAGAGTGAAC TGTACACAAG TGATACAGTC 660
 10 ATGCAGAACC CACAGTTCAT CAAGGCCACC ATTGTGCACC AAGACCAAGC CTATGATGAT 720
 AAGATCTACT ACTTCTCCG AGAAGACAAC CCTGACAAGA ACCCCGAGGC TCCTCTCAAT 780
 GTGTCCCGAG TAGCCAGTT GTGCAGGGG GACCAGGGTG GTGAGAGTTC GTTGTCTGTC 840
 15 TCCAAGTGA ACACCTTCCT GAAAGCCATG TTGGTCTGCA GCGATGCAGC CACCAACAGG 900
 AACTTCAATC GGCTGCAAGA TGTCTTCCTC CTCCTGACC CCAGTGGCCA GTGGAGAGAT 960
 ACCAGGGTCT ATGGCGTTTT CTCCAACCCC TGGAAGTACT CAGCTGTCTG CGTGTATTCTG 1020
 20 CTTGGTGACA TTGACAGAGT CTTCCGTACC TCATCGCTCA AAGGCTACCA CATGGGCCTT 1080
 TCCAACCCTC GACCTGGCAT GTGCCTCCCA AAAAAGCAGC CCATACCCAC AGAAACCTTC 1140
 25 CAGGTAGCTG ATAGTCACCC AGAGGTGGCT CAGAGGGTGG AACCTATGGG GCCCC 1195

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 3:

30 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 666 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 35 (D) TOPOLOGIE: linear
 (ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein
 (ix) MERKMALE:
 40 (A) NAME/SCHLÜSSEL: Protein
 (B) LÄGE: 1..666
 (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:
 45 Met Thr Pro Pro Pro Pro Gly Arg Ala Ala Pro Ser Ala Pro Arg Ala
 1 5 10 15
 Arg Val Pro Gly Pro Pro Ala Arg Leu Gly Leu Pro Leu Arg Leu Arg
 50 20 25 30
 Leu Leu Leu Leu Leu Trp Ala Ala Ala Ala Ser Ala Gln Gly His Leu
 35 40 45

55

EP 0 892 047 A2

Arg Ser Gly Pro Arg Ile Phe Ala Val Trp Lys Gly His Val Gly Gln
50 55 60

5 Asp Arg Val Asp Phe Gly Gln Thr Glu Pro His Thr Val Leu Phe His
65 70 75 80

Glu Pro Gly Ser Ser Ser Val Trp Val Gly Gly Arg Gly Lys Val Tyr
85 90 95

10 Leu Phe Asp Phe Pro Glu Gly Lys Asn Ala Ser Val Arg Thr Val Asn
100 105 110

Ile Gly Ser Thr Lys Gly Ser Cys Leu Asp Lys Arg Asp Cys Glu Asn
115 120 125

15 Tyr Ile Thr Leu Leu Glu Arg Ser Glu Gly Leu Leu Ala Cys Gly
130 135 140

20 Thr Asn Ala Arg His Pro Ser Cys Trp Asn Leu Val Asn Gly Thr Val
145 150 155 160

Val Pro Leu Gly Glu Met Arg Gly Tyr Ala Pro Phe Ser Pro Asp Glu
165 170 175

25 Asn Ser Leu Val Leu Phe Glu Gly Asp Glu Val Tyr Ser Thr Ile Arg
180 185 190

Lys Gln Glu Tyr Asn Gly Lys Ile Pro Arg Phe Arg Arg Ile Arg Gly
195 200 205

30 Glu Ser Glu Leu Tyr Thr Ser Asp Thr Val Met Gln Asn Pro Gln Phe
210 215 220

Ile Lys Ala Thr Ile Val His Gln Asp Gln Ala Tyr Asp Asp Lys Ile
225 230 235 240

35 Tyr Tyr Phe Phe Arg Glu Asp Asn Pro Asp Lys Asn Pro Glu Ala Pro
245 250 255

40 Leu Asn Val Ser Arg Val Ala Gln Leu Cys Arg Gly Asp Gln Gly Gly
260 265 270

Glu Ser Ser Leu Ser Val Ser Lys Trp Asn Thr Phe Leu Lys Ala Met
275 280 285

45 Leu Val Cys Ser Asp Ala Ala Thr Asn Lys Asn Phe Asn Arg Leu Gln
290 295 300

50 Asp Val Phe Leu Leu Pro Asp Pro Ser Gly Gln Trp Arg Asp Thr Arg
305 310 315 320

Val Tyr Gly Val Phe Ser Asn Pro Trp Asn Tyr Ser Ala Val Cys Val
325 330 335

55

EP 0 892 047 A2

Tyr Ser Leu Gly Asp Ile Asp Lys Val Phe Arg Thr Ser Ser Leu Lys
 340 345 350
 5 Gly Tyr His Ser Ser Leu Pro Asn Pro Arg Pro Gly Lys Cys Leu Pro
 355 360 365
 Asp Gln Gln Pro Ile Pro Thr Glu Thr Phe Gln Val Ala Asp Arg His
 370 375 380
 10 Pro Glu Val Ala Gln Arg Val Glu Pro Met Gly Pro Leu Lys Thr Pro
 385 390 395 400
 Leu Phe His Ser Lys Tyr His Tyr Gln Lys Val Ala Val His Arg Met
 405 410 415
 15 Gln Ala Ser His Gly Glu Thr Phe His Val Leu Tyr Leu Thr Thr Asp
 420 425 430
 Arg Gly Thr Ile His Lys Val Val Glu Pro Gly Glu Gln Glu His Ser
 435 440 445
 Phe Ala Phe Asn Ile Met Glu Ile Gln Pro Phe Arg Arg Ala Ala Ala
 450 455 460
 25 Ile Gln Thr Met Ser Leu Asp Ala Glu Arg Arg Lys Leu Tyr Val Ser
 465 470 475 480
 Ser Gln Trp Glu Val Ser Gln Val Pro Leu Asp Leu Cys Glu Val Tyr
 485 490 495
 30 Gly Gly Gly Cys His Gly Cys Leu Met Ser Arg Asp Pro Tyr Cys Gly
 500 505 510
 Trp Asp Gln Gly Arg Cys Ile Ser Ile Tyr Ser Ser Glu Arg Ser Val
 515 520 525
 35 Leu Gln Ser Ile Asn Pro Ala Glu Pro His Lys Glu Cys Pro Asn Pro
 530 535 540
 Lys Pro Asp Lys Ala Pro Leu Gln Lys Val Ser Leu Ala Pro Asn Ser
 545 550 555 560
 Arg Tyr Tyr Leu Ser Cys Pro Met Glu Ser Arg His Ala Thr Tyr Ser
 565 570 575
 45 Trp Arg His Lys Glu Asn Val Glu Gln Ser Cys Glu Pro Gly His Gln
 580 585 590
 Ser Pro Asn Cys Ile Leu Phe Ile Glu Asn Leu Thr Ala Gln Gln Tyr
 595 600 605
 50 Gly His Tyr Phe Cys Glu Ala Gln Glu Gly Ser Tyr Phe Arg Glu Ala
 610 615 620

55

EP 0 892 047 A2

Gln His Trp Gln Leu Leu Pro Glu Asp Gly Ile Met Ala Glu His Leu
625 630 635 640

Leu Gly His Ala Cys Ala Leu Ala Ala Ser Leu Trp Leu Gly Val Leu
645 650 655

Pro Thr Leu Thr Leu Gly Leu Leu Val His
660 665

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 394 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Protein
- (B) LÄGE: 1..394

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Met Thr Pro Pro Pro Pro Gly Arg Ala Ala Pro Ser Ala Pro Arg Ala
1 5 10 15

Arg Val Leu Ser Leu Pro Ala Arg Phe Gly Leu Pro Leu Arg Leu Arg
20 25 30

Leu Leu Leu Val Phe Trp Val Ala Ala Ala Ser Ala Gln Gly His Ser
35 40 45

Arg Ser Gly Pro Arg Ile Ser Ala Val Trp Lys Gly Gln Asp His Val
50 55 60

Asp Phe Ser Gln Pro Glu Pro His Thr Val Leu Phe His Glu Pro Gly
65 70 75 80

Ser Phe Ser Val Trp Val Gly Gly Arg Gly Lys Val Tyr His Phe Asn
85 90 95

Phe Pro Glu Gly Lys Asn Ala Ser Val Arg Thr Val Asn Ile Gly Ser
100 105 110

Thr Lys Gly Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asp Cys Gly Asn Tyr Ile Thr
115 120 125

Leu Leu Glu Arg Arg Gly Asn Gly Leu Leu Val Cys Gly Thr Asn Ala
130 135 140

EP 0 892 047 A2

Arg Lys Pro Ser Cys Trp Asn Leu Val Asn Asp Ser Val Val Met Ser
 145 150 155 160
 5 Leu Gly Glu Met Lys Gly Tyr Ala Pro Phe Ser Pro Asp Glu Asn Ser
 165 170 175
 Leu Val Leu Phe Glu Gly Asp Glu Val Tyr Ser Thr Ile Arg Lys Gln
 180 185 190
 10 Glu Tyr Asn Gly Lys Ile Pro Arg Phe Arg Arg Ile Arg Gly Glu Ser
 195 200 205
 Glu Leu Tyr Thr Ser Asp Thr Val Met Gln Asn Pro Gln Phe Ile Lys
 210 215 220
 15 Ala Thr Ile Val His Gln Asp Gln Ala Tyr Asp Asp Lys Ile Tyr Tyr
 225 230 235 240
 20 Phe Phe Arg Glu Asp Asn Pro Asp Lys Asn Pro Glu Ala Pro Leu Asn
 245 250 255
 Val Ser Arg Val Ala Gln Leu Cys Arg Gly Asp Gln Gly Gly Glu Ser
 260 265 270
 25 Ser Leu Ser Val Ser Lys Trp Asn Thr Phe Leu Lys Ala Met Leu Val
 275 280 285
 Cys Ser Asp Ala Ala Thr Asn Arg Asn Phe Asn Arg Leu Gln Asp Val
 290 295 300
 30 Phe Leu Leu Pro Asp Pro Ser Gly Gln Trp Arg Asp Thr Arg Val Tyr
 305 310 315 320
 35 Gly Val Phe Ser Asn Pro Trp Asn Tyr Ser Ala Val Cys Val Tyr Ser
 325 330 335
 Leu Gly Asp Ile Asp Arg Val Phe Arg Thr Ser Ser Leu Lys Gly Tyr
 340 345 350
 40 His Met Gly Leu Ser Asn Pro Arg Pro Gly Met Cys Leu Pro Lys Lys
 355 360 365
 Gln Pro Ile Pro Thr Glu Thr Phe Gln Val Ala Asp Ser His Pro Glu
 370 375 380
 45 Val Ala Gln Arg Val Glu Pro Met Gly Pro
 385 390
 50
 55

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..23

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ACTCACTATA GGGCTCGAGC GGC

23

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

AGCCGCACAC GGTGCTTTTC

20

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

GCACAGATGC GTTCTTGCCC

20

5

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 8:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 - (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzel
 - (D) TOPOLOGIE: linear

10

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

15

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..20

20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

ACCATAGACC CTGGTGTCCC

20

25

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 9:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 - (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzel
 - (D) TOPOLOGIE: linear

30

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

35

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..20

40

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

GCAGTGATGC TGCCACCAAC

20

45

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 10:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 - (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure

50

55

(C) STRANGFORM: Einzel
(D) TOPOLOGIE: linear

5 (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:
(A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
10 (B) LAGE: 1..20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

15 CCAGACCATG TCGCTGGATG

20

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 11:

20 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
(A) LÄNGE: 20 Basenpaare
(B) ART: Nukleinsäure
(C) STRANGFORM: Einzel
(D) TOPOLOGIE: linear

25 (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:
30 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
(B) LAGE: 1..20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

35 ACATGAGGCA ACCGTGGCAG

20

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 12:

40 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
(A) LÄNGE: 27 Basenpaare
(B) ART: Nukleinsäure
(C) STRANGFORM: Einzel
45 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

50 CCATCCTAAT ACGACTCACT ATAGGGC

27

55

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 13:

- 5 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear
- 10 (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)
- (ix) MERKMALE:
 15 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..20
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:
 20 AGGTAGACCT TGCCACGTCC

20

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 14:

- 25 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear
- 30 (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)
- (ix) MERKMALE:
 35 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..23
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:
 40 GAACTTCAAC AGGCTGCAAG ACG

23

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 15:

- 45 (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear
- 50 (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

55

- (ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..20

5

- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

ATGCTGAGCG GAGGAAGCTG

20

10

- (2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 16:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

15

- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

20

- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

CCGCCATACA CCTCACACAG

20

25

- (2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 17:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 28 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

30

- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

35

- (ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..28

40

- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

CTGGAAGCTT TCTGTGGGTA TCGGCTGC

28

45

- (2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 18:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 25 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

50

55

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

5

(ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..25

10

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

TTTGGATCCC TGGTTCGTGTT TGAAG

25

15

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 50 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

20

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

25

(ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..50

30

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

TTCTAGAATT CAGCGGCCGC TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT

50

35

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 20:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 27 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

40

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

45

(ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..27

50

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

GGGGAAAGTT CACTGTCACT CTCCAAG

27

55

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 21:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 - (A) LÄNGE: 26 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzel
 - (D) TOPOLOGIE: linear

- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

GGAATACAC ACAGACGGCT GAGTAG

26

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 22:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 - (A) LÄNGE: 22 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzel
 - (D) TOPOLOGIE: linear

- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..22

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22:

AGCAAGTTCA GCCTGGTTAA GT

22

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 23:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 - (A) LÄNGE: 21 Basenpaare
 - (B) ART: Nukleinsäure
 - (C) STRANGFORM: Einzel
 - (D) TOPOLOGIE: linear

- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..21

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

TTATGAGTAT TTCTTCCAGG G

21

5

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 24:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 26 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

10

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

15

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..26

20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

CCATTAATCC AGCCGAGCCA CACAAG

26

25

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 25:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 25 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

30

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

35

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..25

40

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

CATCTACAGC TCCGAACGGT CAGTG

25

45

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 26:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

50

55

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

CAGCGGAAGC CCCAACCGAG

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 27:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..23

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

GGGATGACGC CTCCTCCGCC CGG

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 28:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 31 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..31

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

AAGCTTCACG TGGACCAGCA AGCCAAGAGT G

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 29:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 25 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..25

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

AAGCTTTTTC CGTCCTTCG TCCGG

25

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 30:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 24 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..24

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

ATGGTGAGCA AGGGCGAGGA GCTG

24

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 31:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 24 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

- (ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..24

5

- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

CTTGTCACGC TCGTCCATGC CGAG

24

10

- (2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 32:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 25 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

15

- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

20

- (ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..25

25

- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

GGGTGGTGAG AGTTCGTTGT CTGTC

25

30

- (2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 33:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 25 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

35

- (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

40

- (ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..25

45

- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

GAGCGATGAG GTACGAAGA CTCTG

25

50

55

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 34:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 5856 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LÄGE: 1..5856

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

AGCGCCCAAT	ACGCAAACCG	CCTCTCCCCG	CGCGTTGGCC	GATTCAATTA	TGCAGCTGGC	60
ACGACAGGTT	TCCCGACTGG	AAAGCGGGCA	GTGAGCGCAA	CGCAATTAAT	GTGAGTTAGC	120
TCACTCATT	GGCACCCAG	GCTTTACACT	TTATGCTTCC	GGCTCGTATG	TTGTGTGGAA	180
TTGTGAGCGG	ATAACAATTT	CACACAGGAA	ACAGCTATGA	CCATGATTAC	GCCAAGCTTC	240
ACGTGGACCA	GCAAGCCAAG	AGTGAGTGTG	GGCAGCACCC	CCAGCCAGAG	GGAGGCAGCC	300
AGGGCACAGG	CATGACCCAG	CAGGTGCTCG	GCCATGATGC	CGTCCTCGGG	CAGCAGCTGC	360
CAGTGCTGAG	CCTCGCGGAA	GTAGGAGCCC	TCCTGGGCCT	CGCAGAAGTA	GTGGCCGTAC	420
TGCTGCGCCG	TGAGGTTCTC	GATGAACAGG	ATGCAGTTGG	GGCTCTGGTG	ACCAGGTTCTG	480
CAGCTCTGCT	CCACGTTCTC	CTTGTGGCGC	CATGAGTAGG	TGGCGTGGCG	GGATTCCATG	540
GGGCAGCTCA	GGTAGTAGCG	AGAGTTTGGG	GCCAGGGAAA	CCTTCTGCAG	TGGGGCCTTG	600
TCTGGTTTGG	GGTTGGGACA	CTCCTTGTGT	GGCTCGGCTG	GATTAATGGA	TTGCAGCACT	660
GACCGTTCGG	AGCTGTAGAT	GGAGATGCAG	CGGCCCTGGT	CCCAGCCGCA	GTAGGGGTCT	720
CGGGACATGA	GGCAACCGTG	GCAGCCCCCG	CCATAGACCT	CACACAGGTC	CAGGGGCACC	780
TGGCTCACCT	CCCACTGGGA	GCTCACATAC	AGCTTCCTCC	GCTCAGCATC	CAGCGACATG	840
GTCTGGATGG	CAGCCGCGCG	GCGGAAGGGC	TGGATCTCCA	TGATGTTGAA	GGCGAAGCTG	900
TGCTCCTGCT	CCCCCGGTTT	CACCACTTGG	TGGATAGTGC	CCCTGTCTGT	AGTTAGGTAA	960
AGCACATGAA	AGGTCTCCCC	GTGGCTGGCT	TGCATGCGGT	GAACGGCCAC	TTCTGGTAG	1020
TGGTATTTAG	AGTGAACAA	TGGCGTCTTC	AGAGGCCCA	TGGGCTCCAC	CCTCTGCGCC	1080
ACCTCTGGGT	GACGGTCAGC	CACCTGGAAG	GTCTCTGTGG	GTATCGGCTG	CTGGTCTGGG	1140

EP 0 892 047 A2

	AGGCACTTGC CAGGCCGCGG GTTGGGAAGG CTTGAGTGGT AGCCCTTGAG TGAGGAGGTA	1200
	CGGAAGACCT TGTCAATGTC ACCGAGGGAA TACACACAGA CGGCTGAGTA GTTCCAGGGG	1260
5	TTGGAGAAAA CACCATAGAC CCTGGTGTCC CTCCACTGGC CGCTGGGGTC AGGGAGCAGG	1320
	AAGACGTCTT GCAGCCTGTT GAAGTTCTTG TTGGTGGCAG CATCACTGCA TACCAGCATG	1380
10	GCTTTCAGAA AAGTGTCCA CTTGGAGACT GACAGTGAAC TTTCCCCACC CTGGTCCCCC	1440
	CTGCACAACT GGGCCACACG GGACACATTG AGAGGAGCCT CAGGATTCTT GTCAGGATTG	1500
	TCCTCTCGGA AGAAGTAGTA GATCTTGTCA TCGTAAGCCT GGTCTTGGTG CACGATGGTG	1560
15	GCTTTGATGA ACTGTGGGTT CTGCATGACA GTATCACTGG TGTACAGCTC ACTCTCGCCC	1620
	CGGATGCGGC GGAACCGAGG GATCTTCCCA TTGTATTCCT GCTTCCGGAT GGTGGAATAC	1680
20	ACCTCGTCCC CTTCAAACAG AACCAGGGAG TTCTCGTCCG GGCTGAAGGG GGCGTAGCCT	1740
	CTCATCTCGC CAAGTGGCAC CACAGTGCCA TTCACCAGGT TCCAGCAGCT GGGGTGCCGG	1800
	GCGTTGGTGC CACAGGCCAG CAGCCCCTCA CTCCGCCTCT CCAGGAGAGT GATGTAGTTC	1860
25	TCGCAGTCCC GCTTATCCAG ACAGGACCCC TTTGTGGAGC CGATATTCAC CGTGCGCACA	1920
	GATGCGTTCT TGCCCTCGGG GAAGTCAAAG AGGTAGACCT TGCCACGTCC TCCCACCCAC	1980
	ACAGAGGAGC TGCCTGGCTC GTGAAAAGC ACCGTGTGCG GCTCAGTCTG GCCAAAGTCC	2040
30	ACCCGGTCCT GCCCTACATG GCCTTTCCAG ACGGCGAAGA TGCGGGGTCC GCTCCTTAGG	2100
	TGGCCCTGGG CGGAGGCGGC GGCCGCCCAG AGCAGCAGCA GCAGCCGCAG CCGCAGCGGA	2160
35	AGCCCCAACC GAGCCGGCGG GCCAGGGACG CGGGCGCGCG GTGCGCTGGG GGCGGCACGT	2220
	CCGGGCGGAG GAGGCGTCAT CCCAAGCCGA ATTCTGCAGA TATCCATCAC ACTGGCGGCC	2280
	GCTCGAGCAT GCATCTAGAG GGCCCAATTC GCCCTATAGT GAGTCGTATT ACAATTCACT	2340
40	GGCCGTCGTT TTACAACGTC GTGACTGGGA AAACCTGGC GTTACCCAAC TTAATCGCCT	2400
	TGCAGCACAT CCCCCTTTTCG CCAGCTGGCG TAATAGCGAA GAGGCCCACA CCGATCGCCC	2460
45	TTCCCAACAG TTGCGCAGCC TGAATGGCGA ATGGGACGCG CCCTGTAGCG GCGCATTAAAG	2520
	CGCGGCGGGT GTGGTGGTTA CGCGCAGCGT GACCGCTACA CTTGCCAGCG CCCTAGCGCC	2580
	CGCTCCTTTC GCTTCTTCC CTTCTTTCT CGCCACGTTC GCCGGCTTTC CCCGTCAAGC	2640
50	TCTAAATCGG GGGCTCCCTT TAGGGTTCCG ATTTAGAGCT TTACGGCACC TCGACCGCAA	2700
	AAAACCTGAT TTGGGTGATG GTTCACGTAG TGGGCCATCG CCCTGATAGA CGGTTTTTTCG	2760

55

EP 0 892 047 A2

CCCTTTGACG TTGGAGTCCA CGTTCTTTAA TAGTGGACTC TGTTTCCAAA CTGGAACAAC 2820
 ACTCAACCCT ATCGCGGTCT ATTCTTTTGA TTTATAAGGG ATTTTGCCGA TTTCGGCCTA 2880
 5 TTGGTTAAAA AATGAGCTGA TTTAACAAAT TCAGGGCGCA AGGGCTGCTA AAGGAACCGG 2940
 AACACGTAGA AAGCCAGTCC GCAGAAACGG TGCTGACCCC GGATGAATGT CAGCTACTGG 3000
 10 GCTATCTGGA CAAGGGAAAA CGCAAGCGCA AAGAGAAAGC AGGTAGCTTG CAGTGGGCTT 3060
 ACATGGCGAT AGCTAGACTG GCGGTTTTTA TGGACAGCAA GCGAACCGBA ATTGCCAGCT 3120
 GGGGCGCCCT CTGGTAAGGT TGGGAAGCCC TGCAAAGTAA ACTGGATGGC TTTCTTGCCG 3180
 15 CCAAGGATCT GATGGCGCAG GGGATCAAGA TCTGATCAAG AGACAGGATG AGGATCGTTT 3240
 CGCATGATTG AACAGATGG ATTGCACGCA GGTTCCTCCG CCGCTTGGGT GGAGAGGCTA 3300
 TTCGGCTATG ACTGGGCACA ACAGACAATC GGCTGCTCTG ATGCCGCCGT GTTCCGGCTG 3360
 20 TCAGCGCAGG GGCGCCCGGT TCTTTTTTGT AAGACCGACC TGTCCGGTGC CCTGAATGAA 3420
 CTGCAGGACG AGGCAGCGCG GCTATCGTGG CTGGCCACGA CGGGCGTTCC TTGCGCAGCT 3480
 GTGCTCGACG TTGTCACTGA AGCGGGAAGG GACTGGCTGC TATTGGGCGA AGTGCCGGGG 3540
 25 CAGGATCTCC TGTCATCTCG CCTTGCTCCT GCCGAGAAAG TATCCATCAT GGCTGATGCA 3600
 ATGCGCGCGC TGCATACGCT TGATCCGGCT ACCTGCCCCAT TCGACCACCA AGCGAAACAT 3660
 30 CGCATCGAGC GAGCACGTAC TCGGATGGAA GCCGGTCTTG TCGATCAGGA TGATCTGGAC 3720
 GAAGAGCATC AGGGGCTCGC GCCAGCCGAA CTGTTCCGCA GGCTCAAGGC GCGCATGCCC 3780
 GACGGCGAGG ATCTCGTCGT GATCCATGGC GATGCCTGCT TGCCGAATAT CATGGTGGAA 3840
 35 AATGGCCGCT TTTCTGGATT CAACGACTGT GGCCGGCTGG GTGTGGCGGA CCGCTATCAG 3900
 GACATAGCGT TGGATACCCG TGATATTGCT GAAGAGCTTG GCGGCGAATG GGCTGACCGC 3960
 TTCCTCGTGC TTTACGGTAT CGCCGCTCCC GATTGCGAGC GCATCGCCTT CTATCGCCTT 4020
 40 CTTGACGAGT TCTTCTGAAT TGAAAAAGGA AGAGTATGAG TATTCAACAT TTCCGTGTCTG 4080
 CCCTTATTCC CTTTTTTGCG GCATTTTGCC TTCCTGTTTT TGCTCACCCA GAAACGCTGG 4140
 TGAAAGTAAA AGATGCTGAA GATCAGTTGG GTGCACGAGT GGGTTACATC GAACTGGATC 4200
 45 TCAACAGCGG TAAGATCCTT GAGAGTTTTT GCCCCGAAGA ACGTTTTCCA ATGATGAGCA 4260
 CTTTTAAAGT TCTGCTATGT CATACTAT TATCCCGTAT TGACGCCGGG CAAGAGCAAC 4320
 50 TCGGTCGCGG GCGCGGTAT TCTCAGAATG ACTTGGTTGA GTACTACCA GTACAGAAA 4380
 AGCATCTTAC GGATGGCATG ACAGTAAGAG AATTATGCAG TGCTGCCATA ACCATGAGTG 4440

55

	ATAACACTGC GGCCAACTTA CTTCTGACAA CGATCGGAGG ACCGAAGGAG CTAACCGCTT	4500
	TTTTGCACAA CATGGGGGAT CATGTAATC GCCTTGATCG TTGGGAACCG GAGCTGAATG	4560
5	AAGCCATACC AAACGACGAG AGTGACACCA CGATGCCTGT AGCAATGCCA ACAACGTTGC	4620
	GCAAACCTATT AACTGGCGAA CTACTTACTC TAGCTTCCCG GCAACAATTA ATAGACTGGA	4680
10	TGGAGGCGGA TAAAGTTGCA GGACCACTTC TCGCTCGGC CCTTCCGGCT GGCTGGTTTA	4740
	TTGCTGATAA ATCTGGAGCC GGTGAGCGTG GGTCTCGCG TATCATTGCA GCACTGGGGC	4800
	CAGATGGTAA GCCCTCCCGT ATCGTAGTTA TCTACACGAC GGGGAGTCAG GCAACTATGG	4860
15	ATGAACGAAA TAGACAGATC GCTGAGATAG GTGCCTCACT GATTAAGCAT TGGTAACTGT	4920
	CAGACCAAGT TTAATCATAT ATACTTTAGA TTGATTTAAA ACTTCATTTT TAATTTAAAA	4980
20	GGATCTAGGT GAAGATCCTT TTTGATAATC TCATGACCAA AATCCCTTAA CGTGAGTTTTT	5040
	CGTTCCACTG AGCGTCAGAC CCCGTAGAAA AGATCAAAGG ATCTTCTTGA GATCCTTTTTT	5100
	TTCTGCGCGT AATCTGCTGC TTGCAAACAA AAAAACCACC GCTACCAGCG GTGGTTTGT	5160
25	TGCCGGATCA AGAGCTACCA ACTCTTTTTC CGAAGGTAAC TGGCTTCAGC AGAGCGCAGA	5220
	TACCAAATAC TGTCTTCTA GTGTAGCCGT AGTTAGGCCA CCACTTCAAG AACTCTGTAG	5280
	CACCGCCTAC ATACCTCGCT CTGCTAATCC TGTACCAGT GGCTGCTGCC AGTGGCGATA	5340
30	AGTCGTGTCT TACCGGGTTG GACTCAAGAC GATAGTTACC GGATAAGGCG CAGCGGTCGG	5400
	GCTGAACGGG GGGTTCGTGC ACACAGCCCA GCTTGGAGCG AACGACCTAC ACCGAACTGA	5460
35	GATACCTACA GCGTGAGCAT TGAGAAAGCG CCACGCTTCC CGAAGGGAGA AAGGCGGACA	5520
	GGTATCCGGT AAGCGGCAGG GTCGGAACAG GAGAGCGCAC GAGGGAGCTT CCAGGGGGAA	5580
	ACGCCTGGTA TCTTTATAGT CCTGTCGGGT TTCGCCACCT CTGACTTGAG CGTCGATTTT	5640
40	TGTGATGCTC GTCAGGGGGG CGGAGCCTAT GGAAAAACGC CAGCAACGCG GCCTTTTAC	5700
	GGTTCCTGGC CTTTGTCTGG CCTTTGCTC ACATGTTCTT TCCTGCGTTA TCCCCTGATT	5760
	CTGTGGATAA CCGTATTACC GCCTTTGAGT GAGCTGATAC CGCTCGCCGC AGCCGAACGA	5820
45	CCGAGCGCAG CGAGTCAGTG AGCGAGGAAG CGGAAG	5856

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 35:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 7475 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure

(C) STRANGFORM: Einzel
(D) TOPOLOGIE: linear

5 (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:
(A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
10 (B) LAGE: 1..7475

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 35:

15	GACGGATCGG GAGATCTCCC GATCCCCTAT GGTTCGACTCT CAGTACAATC TGCTCTGATG	60
	CCGCATAGTT AAGCCAGTAT CTGCTCCCTG CTTGTGTGTT GGAGGTCGCT GAGTAGTGCG	120
	CGAGCAAAAT TTAAGCTACA ACAAGGCAAG GCTTGACCGA CAATTGCATG AAGAATCTGC	180
20	TTAGGGTTAG GCGTTTTGCG CTGCTTCGCG ATGTACGGGC CAGATATACG CGTTGACATT	240
	GATTATTGAC TAGTTATTAA TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA	300
	TGGAGTTCCG CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC	360
25	CCCGCCCATG GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA GGGACTTTCC	420
	ATTGACGTCA ATGGGTGGAC TATTACGGT AAAGTCCCA CTTGGCAGTA CATCAAGTGT	480
	ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT	540
30	ATGCCCAAGT CATGACCTTA TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA	600
	TCGCTATTAC CATGGTGATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG	660
35	ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG TTTTGGCACC	720
	AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA ACAACTCCGC CCCATTGACG CAAATGGGCG	780
	GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA GCAGAGCTCT CTGGCTAACT AGAGAACCCA	840
40	CTGCTTACTG GCTTATCGAA ATTAATACGA CTCACTATAG GGAGACCCAA GCTGGCTAGC	900
	GTTTAAACGG GCCCTCTAGA CTCGAGCGGC CGCCACTGTG CTGGATATCT GCAGAATTCTG	960
45	GCTTGGGATG ACGCCTCCTC CGCCCGGACG TGCCGCCCCC AGCGCACCGC GCGCCGCGT	1020
	CCCTGGCCCG CCGGCTCGGT TGGGCTTCC GCTGCGGCTG CGGCTGCTGC TGCTGCTCTG	1080
	GGCGGCCGCC GCCTCCGCC AGGGCCACCT AAGGAGCGGA CCCCGCATCT TCGCCGTCTG	1140
50	GAAAGGCCAT GTAGGGCAGG ACCGGGTGGA CTTTGGCCAG ACTGAGCCGC ACACGGTGCT	1200
	TTCCACGAG CCAGGCAGCT CCTCTGTGTG GGTGGGAGGA CGTGGCAAGG TCTACCTCTT	1260

55

EP 0 892 047 A2

	TGACTTCCCC GAGGGCAAGA ACGCATCTGT GCGCACGGTG AATATCGGCT CCACAAAGGG	1320
	GTCCTGTCTG GATAAGCGGG ACTGCGAGAA CTACATCACT CTCCTGGAGA GGCGGAGTGA	1380
5	GGGGCTGCTG GCCTGTGGCA CCAACGCCCG GCACCCGAGC TGCTGGAACC TGGTGAATGG	1440
	CACTGTGGTG CCACTTGGCG AGATGAGAGG CTACGCCCCC TTCAGCCCGG ACGAGAACTC	1500
	CCTGGTTCTG TTTGAAGGGG ACGAGGTGTA TTCCACCATC CGGAAGCAGG AATACAATGG	1560
10	GAAGATCCCT CGGTTCCGCC GCATCCGGGG CGAGAGTGAG CTGTACACCA GTGATACTGT	1620
	CATGCAGAAC CCACAGTTCA TCAAAGCCAC CATCGTGAC CAAGACCAGG CTTACGATGA	1680
	CAAGATCTAC TACTTCTTCC GAGAGGACAA TCCTGACAAG AATCCTGAGG CTCCTCTCAA	1740
15	TGTGTCCCGT GTGGCCAGT TGTGCAGGGG GGACCAGGGT GGGGAAAGTT CACTGTCAGT	1800
	CTCCAAGTGG AACACTTTTC TGAAGCCAT GCTGGTATGC AGTGATGCTG CCACCAACAA	1860
	GAACCTCAAC AGGCTGCAAG ACGTCTTCCT GCTCCCTGAC CCCAGCGGCC AGTGGAGGGA	1920
20	CACCAGGGTC TATGGTGTTC TCTCCAACCC CTGGAACCTAC TCAGCCGTCT GTGTGTATTC	1980
	CCTCGGTGAC ATTGACAAGG TCTTCCGTAC CTCCTCACTC AAGGGCTACC ACTCAAGCCT	2040
25	TCCCAACCCG CGGCCTGGCA AGTGCTCCC AGACCAGCAG CCGATACCCA CAGAGACCTT	2100
	CCAGGTGGCT GACCGTCACC CAGAGGTGGC GCAGAGGGTG GAGCCCATGG GGCCTCTGAA	2160
	GACGCCATTG TTCCACTCTA AATACCACTA CCAGAAAGTG GCCGTTTACC GCATGCAAGC	2220
30	CAGCCACGGG GAGACCTTTC ATGTGCTTTA CCTAACTACA GACAGGGGCA CTATCCACAA	2280
	GGTGGTGGAA CCGGGGAGC AGGAGCACAG CTTGCGCTTC AACATCATGG AGATCCAGCC	2340
35	CTTCGCGCGC GCGGCTGCCA TCCAGACCAT GTCGCTGGAT GCTGAGCGGA GGAAGCTGTA	2400
	TGTGAGCTCC CAGTGGGAGG TGAGCCAGGT GCCCTGGAC CTGTGTGAGG TCTATGGCGG	2460
	GGGCTGCCAC GGTGCTCTCA TGTCCGAGA CCCCTACTGC GGCTGGGACC AGGGCCGCTG	2520
40	CATCTCCATC TACAGCTCCG AACGGTCAGT GCTGCAATCC ATTAATCCAG CCGAGCCACA	2580
	CAAGGAGTGT CCAACCCCA AACCAGACAA GGCCCACTG CAGAAGGTTT CCCTGGCCCC	2640
45	AAACTCTCGC TACTACCTGA GCTGCCCAT GGAATCCCGC CACGCCACCT ACTCATGGCG	2700
	CCACAAGGAG AACGTGGAGC AGAGCTGCGA ACCTGGTCAC CAGAGCCCCA ACTGCATCCT	2760
	GTTTCATCGAG AACCTCACGG CGCAGCAGTA CGGCCACTAC TTCTGCGAGG CCCAGGAGGG	2820
50	CTCCTACTTC CGCAGGGCTC AGCACTGGCA GCTGTGCCC GAGGACGGCA TCATGGCCGA	2880
	GCACCTGCTG GGTTCATGCCT GTGCCCTGGC TGCCTCCCTC TGGCTGGGGG TGCTGCCAC	2940

55

EP 0 892 047 A2

	ACTCACTCTT	GGCTTGCTGG	TCCACGTGAA	GCTTGGGCCC	GAACAAAAAC	TCATCTCAGA	3000
	AGAGGATCTG	AATAGCGCCG	TCGACCATCA	TCATCATCAT	CATTGAGTTT	AAACCGCTGA	3060
5	TCAGCCTCGA	CTGTGCCTTC	TAGTTGCCAG	CCATCTGTTG	TTTGCCCTC	CCCCGTGCCT	3120
	TCCTTGACCC	TGGAAGGTGC	CACTCCCACT	GTCCTTTCCT	AATAAAATGA	GGAAATTGCA	3180
10	TCGCATTGTC	TGAGTAGGTG	TCATTCTATT	CTGGGGGTG	GGGTGGGGCA	GGACAGCAAG	3240
	GGGGAGGATT	GGGAAGACAA	TAGCAGGCAT	GCTGGGGATG	CGGTGGGCTC	TATGGCTTCT	3300
	GAGGCGGAAA	GAACCAGCTG	GGGCTCTAGG	GGGTATCCCC	ACGCGCCCTG	TAGCGGCGCA	3360
15	TTAAGCGCGG	CGGGTGTGGT	GGTTACGCGC	AGCGTGACCG	CTACACTTGC	CAGCGCCCTA	3420
	GCGCCCGCTC	CTTTCGCTTT	CTTCCCTTCC	TTTCTCGCCA	CGTTCGCCGG	CTTCCCCGT	3480
	CAAGCTCTAA	ATCGGGGCAT	CCCTTTAGGG	TTCCGATTTA	GTGCTTTACG	GCACCTCGAC	3540
20	CCCAAAAAAC	TTGATTAGGG	TGATGGTTCA	CGTAGTGGGC	CATCGCCCTG	ATAGACGGTT	3600
	TTTCGCCCTT	TGACGTTGGA	GTCCACGTTT	TTTAATAGTG	GACTCTTGTT	CCAAACTGGA	3660
25	ACAACACTCA	ACCCTATCTC	GGTCTATTCT	TTTGATTTAT	AAGGGATTTT	GGGGATTTCG	3720
	GCCTATTGGT	TAAAAAATGA	GCTGATTTAA	CAAAAATTTA	ACGCGAATTA	ATTCTGTGGA	3780
	ATGTGTGTCA	GTTAGGGTGT	GGAAAGTCCC	CAGGCTCCCC	AGGCAGGCAG	AAGTATGCAA	3840
30	AGCATGCATC	TCAATTAGTC	AGCAACCAGG	TGTGGAAAGT	CCCCAGGCTC	CCCAGCAGGC	3900
	AGAAGTATGC	AAAGCATGCA	TCTCAATTAG	TCAGCAACCA	TAGTCCCGCC	CCTAACTCCG	3960
35	CCCATCCCGC	CCCTAACTCC	GCCCAGTTCC	GCCCATTCTC	CGCCCCATGG	CTGACTAATT	4020
	TTTTTTATTT	ATGCAGAGGC	CGAGGCCGCC	TCTGCCTCTG	AGCTATTCCA	GAAGTAGTGA	4080
	GGAGGCTTTT	TTGGAGGCCT	AGGCTTTTGC	AAAAAGCTCC	CGGGAGCTTG	TATATCCATT	4140
40	TTCGGATCTG	ATCAAGAGAC	AGGATGAGGA	TCGTTTCGCA	TGATTGAACA	AGATGGATTG	4200
	CACGCAGGTT	CTCCGGCCGC	TTGGGTGGAG	AGGCTATTCTG	GCTATGACTG	GGCACAACAG	4260
45	ACAATCGGCT	GCTCTGATGC	CGCCGTGTTT	CGGCTGTCAG	CGCAGGGGCG	CCCGGTTCTT	4320
	TTTGTCAAGA	CCGACCTGTC	CGGTGCCCTG	AATGAACTGC	AGGACGAGGC	AGCGCGGCTA	4380
	TCGTGGCTGG	CCACGACGGG	CGTTCCTTGC	GCAGCTGTGC	TCGACGTTGT	CACTGAAGCG	4440
50	GGAAGGGACT	GGCTGCTATT	GGGCGAAGTG	CCGGGGCAGG	ATCTCCTGTC	ATCTCACCTT	4500
	GCTCCTGCCG	AGAAAGTATC	CATCATGGCT	GATGCAATGC	GGCGGCTGCA	TACGCTTGAT	4560

55

EP 0 892 047 A2

CCGGCTACCT GCCCATTCGA CCACCAAGCG AAACATCGCA TCGAGCGAGC ACGTACTCGG 4620
 ATGGAAGCCG GTCTTGTCGA TCAGGATGAT CTGGACGAAG AGCATCAGGG GCTCGCGCCA 4680
 5 GCCGAACTGT TCGCCAGGCT CAAGGCGCGC ATGCCCCGACG GCGAGGATCT CGTCGTGACC 4740
 CATGGCGATG CCTGCTTGCC GAATATCATG GTGGAAAATG GCCGCTTTTC TGGATTTCATC 4800
 10 GACTGTGGCC GGCTGGGTGT GGGCGACCGC TATCAGGACA TAGCGTTGGC TACCCGTGAT 4860
 ATTGCTGAAG AGCTTGGCGG CGAATGGGCT GACCGCTTCC TCGTGCTTTA CGGTATCGCC 4920
 GCTCCCGATT CGCAGCGCAT CGCCTTCTAT CGCCTTCTTG ACGAGTTCTT CTGAGCGGGA 4980
 15 CTCTGGGGTT CGAAATGACC GACCAAGCGA CGCCCAACCT GCCATCACGA GATTTCGATT 5040
 CCACCGCCGC CTTCTATGAA AGGTTGGGCT TCGGAATCGT TTTCCGGGAC GCCGCTGGA 5100
 TGATCCTCCA GCGCGGGGAT CTCATGCTGG AGTTCTTCGC CCACCCCAAC TTGTTTATTG 5160
 20 CAGCTTATAA TGGTTACAAA TAAAGCAATA GCATCACAAA TTTCACAAAT AAAGCATTTT 5220
 TTTCACGTGA TTCTAGTTGT GGTTTGTCCA AACTCATCAA TGTATCTTAT CATGTCTGTA 5280
 TACCGTCGAC CTCTAGCTAG AGCTTGGCGT AATCATGGTC ATAGCTGTTT CCTGTGTGAA 5340
 25 ATTGTTATCC GCTCACAATT CCACACAACA TACGAGCCGG AAGCATAAAG TGTAAAGCCT 5400
 GGGGTGCCTA ATGAGTGAGC TAACTCACAT TAATTGCGTT GCGCTCACTG CCCGCTTTCC 5460
 30 AGTCGGGAAA CTTGTCTGTC CAGCTGCATT AATGAATCGG CCAACGCGCG GGGAGAGGCG 5520
 GTTTGCGTAT TGGGCGCTCT TCCGCTTCTT CGCTCACTGA CTCGCTGCGC TCGGTCTGTT 5580
 GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT ACGGTTATCC ACAGAATCAG 5640
 35 GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA AAAGGCCAGG AACCGTAAAA 5700
 AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCC TGACGAGCAT CACAAAAATC 5760
 GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA AAGATACCAG GCGTTTCCCC 5820
 40 CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTC CGACCCTGCC GCTTACCGGA TACCTGTCCG 5880
 CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCAATGCTC ACGCTGTAGG TATCTCAGTT 5940
 45 CCGGTGTAGG CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA ACCCCCCGTT CAGCCCGACC 6000
 GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC GGTAAGACAC GACTTATCGC 6060
 CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGAGCGAG GTATGTAGGC GGTGCTACAG 6120
 50 AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT AACTAGAAG GACAGTATTT GGTATCTGCG 6180
 CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGA AAAA GAGTTGGTAG CTCTTGATCC GGCAAACAAA 6240

55

5 CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTGTGTT GCAAGCAGCA GATTACGCGC AGAAAAAAG 6300
 GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG AACGAAACT 6360
 CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGATTAT CAAAAGGAT CTTACCTAG ATCCTTTTAA 6420
 ATTAAAAATG AAGTTTAA TCAATCTAAA GTATATATGA GTAAACTTGG TCTGACAGTT 6480
 10 ACCAATGCTT AATCAGTGAG GCACCTATCT CAGCGATCTG TCTATTTCGT TCATCCATAG 6540
 TTGCCTGACT CCCCCTCGTG TAGATAACTA CGATACGGGA GGGCTTACCA TCTGGCCCCA 6600
 GTGCTGCAAT GATACCGCA GACCCACGCT CACCGGCTCC AGATTATCA GCAATAAAC 6660
 15 AGCCAGCCGG AAGGGCCGAG CGCAGAAGTG GTCCTGCAAC TTTATCCGCC TCCATCCAGT 6720
 CTATTAATTG TTGCCGGAA GCTAGAGTAA GTAGTTCGCC AGTTAATAGT TTGCGCAACG 6780
 20 TTGTTGCCAT TGCTACAGGC ATCGTGGTGT CACGCTCGTC GTTTGGTATG GCTTCATTCA 6840
 GCTCCGTTTC CCAACGATCA AGGCGAGTTA CATGATCCCC CATGTTGTGC AAAAAAGCGG 6900
 TTAGCTCCTT CGGTCCTCCG ATCGTTGTCA GAAGTAAGTT GGCCGCAGTG TTATCACTCA 6960
 25 TGGTTATGGC AGCACTGCAT AATTCTCTTA CTGTCATGCC ATCCGTAAGA TGCTTTTCTG 7020
 TGACTGGTGA GTACTCAACC AAGTCATTCT GAGAATAGTG TATGCGGCGA CCGAGTTGCT 7080
 30 CTGCCCCGGC GTCAATACGG GATAATACCG CGCCACATAG CAGAACTTTA AAAGTGCTCA 7140
 TCATTGGAAA ACGTTCTTCG GGGCGAAAAC TCTCAAGGAT CTTACCGCTG TTGAGATCCA 7200
 GTTCGATGTA ACCCACTCGT GCACCCAACT GATCTTCAGC ATCTTTTACT TTCACCAGCG 7260
 35 TTTCTGGGTG AGCAAAAACA GGAAGGCAAA ATGCCGCAAA AAAGGGAATA AGGGCGACAC 7320
 GGAAATGTTG AATACTCATA CTCTTCCTTT TTCAATATTA TTGAAGCATT TATCAGGGTT 7380
 40 ATTGTCTCAT GAGCGGATAC ATATTTGAAT GTATTTAGAA AAATAACAA ATAGGGGTTT 7440
 CGCGCACATT TCCCCGAAAA GTGCCACCTG ACGTC 7475

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 36:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 8192 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..8192

5

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 36:

GACGGATCGG GAGATCTCCC GATCCCCTAT GGTCGACTCT CAGTACAATC TGCTCTGATG 60
 CCGCATAGTT AAGCCAGTAT CTGCTCCCTG CTTGTGTGTT GGAGGTCGCT GAGTAGTGCG 120
 CGAGCAAAAT TTAAGCTACA ACAAGGCAAG GCTTGACCGA CAATTGCATG AAGAATCTGC 180
 TTAGGGTTAG GCGTTTTGCG CTGCTTCGCG ATGTACGGGC CAGATATACG CGTTGACATT 240
 GATTATTGAC TAGTTATTAA TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA 300
 TGGAGTTCCG CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC 360
 CCCGCCCAT T GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA GGGACTTTCC 420
 ATTGACGTCA ATGGGTGGAC TATTTACGGT AAAGTGGCCA CTTGGCAGTA CATCAAGTGT 480
 ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT 540
 ATGCCAGTA CATGACCTTA TGGGACTTTC CTAAGTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA 600
 TCGCTATTAC CATGGTGATG CCGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGA TAGCGGTTTG 660
 ACTCACGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG TTTTGGCACC 720
 AAAATCAACG GGAAGTTTCCA AAATGTGTA ACAACTCCGC CCCATTGACG CAAATGGGCG 780
 GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA GCAGAGCTCT CTGGCTAACT AGAGAACCCA 840
 CTGCTTACTG GCTTATCGAA ATTAATACGA CTCACTATAG GGAGACCCAA GCTGGCTAGC 900
 GTTTAAACGG GCCCTCTAGA CTCGAGCGGC CGCCACTGTG CTGGATATCT GCAGAAATCG 960
 GCTTGGGATG ACGCTCCTC CGCCCGGACG TGCCGCCCCC AGCGCACCGC GCGCCCGCGT 1020
 CCCTGGCCCG CCGGCTCGGT TGGGGCTTCC GCTGCGGCTG CGGCTGCTGC TGCTGCTCTG 1080
 GCGCGCCGCC GCCTCCGCCC AGGGCCACCT AAGGAGCGGA CCCCAGCATCT TCGCCGTCTG 1140
 GAAAGGCCAT GTAGGGCAGG ACCGGGTGGA CTTTGGCCAG ACTGAGCCGC ACACGGTGCT 1200
 TTTCCACGAG CCAGGCAGCT CCTCTGTGTG GGTGGGAGGA CGTGGCAAGG TCTACCTCTT 1260
 TGACTTCCCC GAGGGCAAGA ACGCATCTGT GCGCACGGTG AATATCGGCT CCACAAAGGG 1320
 GTCCTGTCTG GATAAGCGGG ACTGCGAGAA CTACATCACT CTCCTGGAGA GCGGAGTGA 1380
 GGGGCTGCTG GCCTGTGGCA CCAACGCCCC GCACCCGAGC TGCTGGAACC TGGTGAATGG 1440

55

EP 0 892 047 A2

	CACTGTGGTG CCACTTGGCG AGATGAGAGG CTACGCCCCC TTCAGCCCGG ACGAGAACTC	1500
	CCTGGTTCTG TTTGAAGGGG ACGAGGTGTA TTCCACCATC CGGAAGCAGG AATACAATGG	1560
5	GAAGATCCCT CGGTTCCGCC GCATCCGGGG CGAGAGTGAG CTGTACACCA GTGATACTGT	1620
	CATGCAGAAC CCACAGTTCA TCAAAGCCAC CATCGTGCAC CAAGACCAGG CTTACGATGA	1680
10	CAAGATCTAC TACTTCTTCC GAGAGGACAA TCCTGACAAG AATCCTGAGG CTCCTCTCAA	1740
	TGTGTCCCGT GTGGCCCACT TGTGCAGGGG GGACCAGGGT GGGGAAAGTT CACTGTCTAGT	1800
	CTCCAAGTGG AACACTTTTC TGAAAGCCAT GCTGGTATGC AGTGATGCTG CCACCAACAA	1860
15	GAAC TTCAAC AGGCTGCAAG ACGTCTTCCT GCTCCCTGAC CCCAGCGGCC AGTGGAGGGA	1920
	CACCAGGGTC TATGGTGT TTCTCCAACCC CTGGAAC TACAGCCGTCT GTGTGTATTC	1980
	CCTCGGTGAC ATTGACAAGG TCTTCCGTAC CTCCTCACTC AAGGGCTACC ACTCAAGCCT	2040
20	TCCCAACCCG CGGCCTGGCA AGTGCCCTCC AGACCAGCAG CCGATACCCA CAGAGACCTT	2100
	CCAGGTGGCT GACCGTCACC CAGAGGTGGC GCAGAGGGTG GAGCCCATGG GGCCTCTGAA	2160
	GACGCCATTG TTCCACTCTA AATACCACTA CCAGAAAGTG GCCGTTTACC GCATGCAAGC	2220
25	CAGCCACGGG GAGACCTTTC ATGTGCTTTA CCTAACTACA GACAGGGGCA CTATCCACAA	2280
	GGTGGTGGAA CCGGGGGAGC AGGAGCACAG CTTGCGCTTC AACATCATGG AGATCCAGCC	2340
30	CTTCCGCCGC GCGGCTGCCA TCCAGACCAT GTCGCTGGAT GCTGAGCGGA GGAAGCTGTA	2400
	TGTGAGCTCC CAGTGGGAGG TGAGCCAGGT GCCCCTGGAC CTGTGTGAGG TCTATGGCGG	2460
	GGGCTGCCAC GGTGCTCTCA TGTCCCGAGA CCCCTACTGC GGCTGGGACC AGGGCCGCTG	2520
35	CATCTCCATC TACAGCTCCG AACGGTCACT GCTGCAATCC ATTAATCCAG CCGAGCCACA	2580
	CAAGGAGTGT CCAACCCCA AACCAGACAA GGCCCCACTG CAGAAGGTTT CCCTGGCCCC	2640
	AAACTCTCGC TACTACCTGA GCTGCCCCAT GGAATCCCGC CACGCCACCT ACTCATGGCG	2700
40	CCACAAGGAG AACGTGGAGC AGAGCTGCGA ACCTGGTCAC CAGAGCCCCA ACTGCATCCT	2760
	GTTTCATCGAG AACCTCACGG CGCAGCAGTA CGGCCACTAC TTCTGCGAGG CCCAGGAGGG	2820
45	CTCCTACTTC CGCGAGGCTC AGCACTGGCA GCTGCTGCCC GAGGACGGCA TCATGGCCGA	2880
	GCACCTGCTG GGTCATGCCT GTGCCCTGGC TGCCCTCCCTC TGGCTGGGGG TGCTGCCAC	2940
	ACTCACTCTT GGCTTGCTGG TCCACATGGT GAGCAAGGGC GAGGAGCTGT TCACCGGGGT	3000
50	GGTGCCCATC CTGGTCGAGC TGGACGGCGA CGTAAACGGC CACAAGTTCA GCGTGTCCGG	3060
	CGAGGGCGAG GGCGATGCCA CCTACGGCAA GCTGACCCTG AAGTTCATCT GCACCACCGG	3120

55

EP 0 892 047 A2

	CAAGCTGCCC GTGCCCTGGC CCACCCTCGT GACCACCCTG ACCTACGGCG TGCAGTGCTT	3180
	CAGCCGCTAC CCCGACCACA TGAAGCAGCA CGACTTCTTC AAGTCCGCCA TGCCCGAAGG	3240
5	CTACGTCCAG GAGCGCACCA TCTTCTTCAA GGACGACGGC AACTACAAGA CCCGCGCCGA	3300
	GGTGAAGTTC GAGGGCGACA CCCTGGTGAA CCGCATCGAG CTGAAGGGCA TCGACTTCAA	3360
10	GGAGGACGGC AACATCCTGG GGCACAAGCT GGAGTACAAC TACAACAGCC ACAACGTCTA	3420
	TATCATGGCC GACAAGCAGA AGAACGGCAT CAAGGTGAAC TTCAAGATCC GCCACAACAT	3480
	CGAGGACGGC AGCGTGCAGC TCGCCGACCA CTACCAGCAG AACACCCCCA TCGGCGACGG	3540
15	CCCCGTGCTG CTGCCCGACA ACCACTACCT GAGCACCCAG TCCGCCCTGA GCAAAGACCC	3600
	CAACGAGAAG CGCGATCACA TGGTCTTGCT GGAGTTCGTG ACCGCCGCCG GGATCACTCT	3660
20	CGGCATGGAC GAGCTGTACA AGGTGAAGCT TGGGCCCGAA CAAAACTCA TCTCAGAAGA	3720
	GGATCTGAAT AGCGCCGTCG ACCATCATCA TCATCATCAT TGAGTTTAAA CCGCTGATCA	3780
	GCCTCGACTG TGCCTTCTAG TTGCCAGCCA TCTGTTGTTT GCCCCTCCCC CGTGCCTTCC	3840
25	TTGACCCTGG AAGGTGCCAC TCCCACTGTC CTTTCCTAAT AAAATGAGGA AATTGCATCG	3900
	CATTGTCTGA GTAGGTGTCA TTCTATTCTG GGGGGTGGGG TGGGGCAGGA CAGCAAGGGG	3960
30	GAGGATTGGG AAGACAATAG CAGGCATGCT GGGGATGCGG TGGGCTCTAT GGCTTCTGAG	4020
	GCGGAAAGAA CCAGCTGGGG CTCTAGGGGG TATCCCCACG CGCCCTGTAG CGGCGCATT	4080
	AGCGCGGCGG GTGTGGTGGT TACGCGCAGC GTGACCGCTA CACTTGCCAG CGCCCTAGCG	4140
35	CCCGCTCCTT TCGCTTCTT CCCTTCCTTT CTCGCCACGT TCGCCGGCTT TCCCCGTCAA	4200
	GCTCTAAATC GGGGCATCCC TTTAGGGTTC CGATTTAGTG CTTTACGGCA CCTCGACCCC	4260
	AAAAAACTTG ATTAGGTGA TGGTTCACGT AGTGGGCCAT CGCCCTGATA GACGGTTTTT	4320
40	CGCCCTTTGA CGTTGGAGTC CACGTTCTTT AATAGTGGAC TCTTGTTCCA AACTGGAACA	4380
	AACTCAACC CTATCTCGGT CTATTCTTTT GATTTATAAG GGATTTGGG GATTTGGCC	4440
45	TATTGGTTAA AAAATGAGCT GATTTAACAA AAATTTAACG CGAATTAATT CTGTGGAATG	4500
	TGTGTCAATT AGGGTGTGGA AAGTCCCCAG GCTCCCCAGG CAGGCAGAAG TATGCAAAGC	4560
	ATGCATCTCA ATTAGTCAGC AACCAGGTGT GGAAAGTCCC CAGGCTCCCC AGCAGGCAGA	4620
50	AGTATGCAAA GCATGCATCT CAATTAGTCA GCAACCATAG TCCCGCCCCT AACTCCGCCC	4680
	ATCCCGCCCC TAACTCCGCC CAGTTCGCC CATTCTCCGC CCCATGGCTG ACTAATTTTT	4740

55

EP 0 892 047 A2

TTTATTTATG CAGAGGCCGA GGCCGCTCT GCCTCTGAGC TATTCCAGAA GTAGTGAGGA 4800
 GGCTTTTGTG GAGGCCTAGG CTTTGTGCAA AAGCTCCCGG GAGCTTGTAT ATCCATTTC 4860
 5 GGATCTGATC AAGAGACAGG ATGAGGATCG TTTCGCATGA TTGAACAAGA TGGATTGCAC 4920
 GCAGGTTCTC CGGCCGCTTG GGTGGAGAGG CTATTCCGCT ATGACTGGGC ACAACAGACA 4980
 ATCGGCTGCT CTGATGCCGC CGTGTTCGG CTGTCAGCGC AGGGGCGCCC GGTTCCTTTT 5040
 10 GTCAAGACCG ACCTGTCCGG TGCCCTGAAT GAACTGCAGG ACGAGGCAGC GCGGCTATCG 5100
 TGGCTGGCCA CGACGGGCGT TCCTTGCGCA GCTGTGCTCG ACGTTGTAC TGAAGCGGGA 5160
 15 AGGGACTGGC TGCTATTGGG CGAAGTGCCG GGGCAGGATC TCCTGTCATC TCACCTTGCT 5220
 CCTGCCGAGA AAGTATCCAT CATGGCTGAT GCAATGCGGC GGCTGCATAC GCTTGATCCG 5280
 GCTACCTGCC CATTCGACCA CCAAGCGAAA CATCGCATCG AGCGAGCACG TACTCGGATG 5340
 20 GAAGCCGGTC TTGTGATCA GGATGATCTG GACGAAGAGC ATCAGGGGCT CGCGCCAGCC 5400
 GAACTGTTG CCAGGCTCAA GGCGCGCATG CCCGACGGCG AGGATCTCGT CGTGACCCAT 5460
 GCGGATGCCT GCTTGCCGAA TATCATGGTG GAAAATGGCC GCTTTTCTGG ATTCATCGAC 5520
 25 TGTGGCCGGC TGGGTGTGGC GGACCGCTAT CAGGACATAG CGTTGGCTAC CCGTGATATT 5580
 GCTGAAGAGC TTGGCGGCGA ATGGGCTGAC CGCTTCCTCG TGCTTTACGG TATCGCCGCT 5640
 30 CCCGATTGCG AGCGCATCGC CTTCTATCGC CTTCTTGACG AGTTCTTCTG AGCGGGACTC 5700
 TGGGGTTGCA AATGACCGAC CAAGCGACGC CCAACCTGCC ATCAGGAGAT TTCGATTCCA 5760
 CCGCCGCTT CTATGAAAGG TTGGGCTTCG GAATCGTTTT CCGGGACGCC GGCTGGATGA 5820
 35 TCCTCCAGCG CGGGGATCTC ATGCTGGAGT TCTTCGCCA CCCCAACTTG TTTATTGCAG 5880
 CTTATAATGG TTACAAATAA AGCAATAGCA TCACAAATTT CACAAATAAA GCATTTTTTT 5940
 CACTGCATTG TAGTTGTGGT TTGTCCAAAC TCATCAATGT ATCTTATCAT GTCTGTATAC 6000
 40 CGTCGACCTC TAGCTAGAGC TTGGCGTAAT CATGGTCATA GCTGTTTCCT GTGTGAAATT 6060
 GTTATCCGCT CACAATTCCA CACAACATAC GAGCCGGAAG CATAAAGTGT AAAGCCTGGG 6120
 GTGCCTAATG AGTGAGCTAA CTCACATTAA TTGCGTTGCG CTCACTGCCC GCTTTCCAGT 6180
 45 CGGGAAACCT GTCGTGCCAG CTGCATTAAAT GAATCGGCCA ACGCGCGGG AGAGGCGGTT 6240
 TCGGTATTGG GCGCTCTTCC GCTTCCTCGC TCACTGACTC GCTGCGCTCG GTCGTTCCGG 6300
 50 TGCGGCGAGC GGTATCAGCT CACTCAAAGG CGGTAATACG GTTATCCACA GAATCAGGGG 6360
 ATAACGCAGG AAAGAACATG TGAGCAAAAG GCCAGCAAAA GGCCAGGAAC CGTAAAAAGG 6420

55

EP 0 892 047 A2

	CCGCGTTGCT GCGGTTTTTC CATAGGCTCC GCCCCCTGA CGAGCATCAC AAAAATCGAC	6480
	GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA AACCCGACAG GACTATAAAG ATACCAGGCG TTTCCCCCTG	6540
5	GAAGCTCCCT CGTGCCTCT CCGTTCCGA CCCTGCCGCT TACCGGATAC CTGTCCGCCT	6600
	TTCTCCCTTC GGAAGCGTG GCGCTTTCTC AATGCTCAG CTGTAGGTAT CTCAGTTCGG	6660
	TGTAGGTCGT TCGCTCCAAG CTGGGCTGTG TGCACGAACC CCCCCTTCAG CCCGACCGCT	6720
10	GCGCCTTATC CGGTAACAT CGTCTTGAGT CCAACCCGGT AAGACACGAC TTATCGCCAC	6780
	TGGCAGCAGC CACTGGTAAC AGGATTAGCA GAGCGAGGTA TGTAGGCGGT GCTACAGAGT	6840
15	TCTTGAAGTG GTGGCCTAAC TACGGCTACA CTAGAAGGAC AGTATTGGT ATCTGCGCTC	6900
	TGCTGAAGCC AGTTACCTTC GGAAAAAGAG TTGGTAGCTC TTGATCCGGC AAACAAACCA	6960
	CCGCTGGTAG CCGTGTTTT TTTGTTTGA AGCAGCAGAT TACGCGCAGA AAAAAAGGAT	7020
20	CTCAAGAAGA TCCTTTGATC TTTTCTACGG GGTCTGACGC TCAGTGGAAC GAAAACTCAC	7080
	GTTAAGGGAT TTTGTCATG AGATTATCAA AAAGGATCTT CACCTAGATC CTTTAAATT	7140
25	AAAAATGAAG TTTTAAATCA ATCTAAAGTA TATATGAGTA AACTTGGTCT GACAGTTACC	7200
	AATGCTTAAT CAGTGAGGCA CCTATCTCAG CGATCTGTCT ATTTCTGTTA TCCATAGTTG	7260
	CCTGACTCCC CGTCGTGTAG ATAACTACGA TACGGGAGGG CTTACCATCT GGCCCCAGTG	7320
30	CTGCAATGAT ACCGCGAGAC CCACGCTCAC CGGCTCCAGA TTTATCAGCA ATAAACCAGC	7380
	CAGCCGGAAG GGCCGAGCGC AGAAGTGGTC CTGCAACTTT ATCCGCCTCC ATCCAGTCTA	7440
35	TTAATTGTTG CCGGGAAGCT AGAGTAAGTA GTTCGCCAGT TAATAGTTTG CGCAACGTTG	7500
	TTGCCATTGC TACAGGCATC GTGGTGTAC GCTCGTCGTT TGGTATGGCT TCATTCAGCT	7560
	CCGTTTCCCA ACGATCAAGG CGAGTTACAT GATCCCCAT GTTGTGCAA AAAGCGGTTA	7620
40	GCTCCTTCGG TCCTCCGATC GTTGTCAGAA GTAAGTTGGC CGCAGTGTTA TCACTCATGG	7680
	TTATGGCAGC ACTGCATAAT TCTCTTACTG TCATGCCATC CGTAAGATGC TTTTCTGTGA	7740
	CTGGTGAGTA CTCAACCAAG TCATTCTGAG AATAGTGTAT GCGGCGACCG AGTTGCTCTT	7800
45	GCCCCGCGTC AATACGGGAT AATACCGCGC CACATAGCAG AACTTTAAAA GTGCTCATCA	7860
	TTGGAAAACG TTCTTCGGGG CGAAAACTCT CAAGGATCTT ACCGCTGTTG AGATCCAGTT	7920
50	CGATGTAACC CACTCGTGCA CCAACTGAT CTTCAGCATC TTTTACTTTC ACCAGCGTTT	7980
	CTGGGTGAGC AAAAACAGGA AGGCAAAATG CCGCAAAAAA GGAATAAGG GCGACACGGA	8040

55

AATGTTGAAT ACTCATACTC TTCCTTTTTC AATATTATTG AAGCATTAT TAT CAGGGTTATT 8100
 GTCTCATGAG CGGATACATA TTTGAATGTA TTTAGAAAAA TAAACAAATA GGGGTTCCGC 8160
 GCACATTTCC CCGAAAAGTG CCACCTGACG TC 8192

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 37:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 7000 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

- (ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LÄGE: 1..7000

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 37:

AGATCTCGGC CGCATATTAA GTGCATTGTT CTCGATACCG CTAAGTGCAT TGTTCCTGTT 60
 AGCTCGATGG ACAAGTGCAT TGTTCCTTTG CTGAAAGCTC GATGGACAAG TGCATTGTTT 120
 TCTTGCTGAA AGCTCGATGG ACAAGTGCAT TGTTCCTTTG CTGAAAGCTC AGTACCCGGG 180
 AGTACCCTCG ACCGCCGGAG TATAAATAGA GCGCCTTCGT CTACGGAGCG ACAATTCAAT 240
 TCAAACAAGC AAAGTGAACA CGTCGCTAAG CGAAAGCTAA GCAAATAAAC AAGCGCAGCT 300
 GAACAAGCTA AACAATCTGC AGTAAAGTGC AAGTTAAAGT GAATCAATTA AAAGTAACCA 360
 GCAACCAAGT AAATCAACTG CAACTACTGA AATCTGCCAA GAAGTAATTA TTGAATACAA 420
 GAAGAGAACT CTGAATACTT TCAACAAGTT ACCGAGAAAG AAGAACTCAC ACACAGCTAG 480
 CGTTTAAACT TAAGCTTGGT ACCGAGCTCG GATCCACTAG TCCAGTGTGG TGAATTCCGG 540
 CTTGGGATGA CGCCTCCTCC GCCCGGACGT GCCGCCCCCA GCGCACC GCG 600
 CCTGGCCCCG CCGCTCGGTT GGGGCTTCCG CTGCGGCTGC GGCTGCTGCT GCTGCTCTGG 660
 GCGGCCCGCCG CCTCCGCCCA GGGCCACCTA AGGAGCGGAC CCCGCATCTT CGCCGTCTGG 720
 AAAGGCCATG TAGGGCAGGA CCGGGTGGAC TTTGGCCAGA CTGAGCCGCA CACGGTGCCT 780
 TTCCACGAGC CAGGCAGCTC CTCTGTGTGG GTGGGAGGAC GTGGCAAGGT CTACCTCTTT 840
 GACTTCCCCG AGGGCAAGAA CGCATCTGTG CGCACGGTGA ATATCGGCTC CACAAAGGGG 900

EP 0 892 047 A2

	TCCTGTCTGG ATAAGCGGGA CTGCGAGAAC TACATCACTC TCCTGGAGAG GCGGAGTGAG	960
	GGGCTGCTGG CCTGTGGCAC CAACGCCCCG CACCCAGCT GCTGGAACCT GGTGAATGGC	1020
5	ACTGTGGTGC CACTTGGCGA GATGAGAGGC TACGCCCCCT TCAGCCCGGA CGAGAACTCC	1080
	CTGGTTCTGT TTGAAGGGGA CGAGGTGTAT TCCACCATCC GGAAGCAGGA ATACAATGGG	1140
	AAGATCCCTC GGTTCGCGG CATCCGGGGC GAGAGTGAGC TGTACACCAG TGATACTGTC	1200
10	ATGCAGAACC CACAGTTCAT CAAAGCCACC ATCGTGCACC AAGACCAGGC TTACGATGAC	1260
	AAGATCTACT ACTTCTCCG AGAGGACAAT CCTGACAAGA ATCCTGAGGC TCCTCTCAAT	1320
15	GTGTCCCGTG TGGCCAGTT GTGCAGGGG GACCAGGGTG GGGAAAGTTC ACTGTCACTC	1380
	TCCAAGTGGA ACACCTTTCT GAAAGCCATG CTGGTATGCA GTGATGCTGC CACCAACAAG	1440
	AACTTCAACA GGCTGCAAGA CGTCTTCCTG CTCCCTGACC CCAGCGGCCA GTGGAGGGAC	1500
20	ACCAGGGTCT ATGGTGT TTT CTCCAACCCC TGGAAGTACT CAGCCGTCTG TGTGTATTCC	1560
	CTCGGTGACA TTGACAAGGT CTTCCTGACC TCCTCACTCA AGGGCTACCA CTCAAGCCTT	1620
	CCCAACCCGC GGCCTGGCAA GTGCCTCCCA GACCAGCAGC CGATACCCAC AGAGACCTTC	1680
25	CAGGTGGCTG ACCGTCACCC AGAGGTGGCG CAGAGGGTGG AGCCCATGGG GCCTCTGAAG	1740
	ACGCCATTGT TCCACTCTAA ATACCACTAC CAGAAAGTGG CCGTTCACCG CATGCAAGCC	1800
30	AGCCACGGGG AGACCTTTCA TGTGCTTTAC CTAAGTACAG ACAGGGGCAC TATCCACAAG	1860
	GTGGTGGAAC CGGGGGAGCA GGAGCACAGC TTGCCTTCA ACATCATGGA GATCCAGCCC	1920
	TTCCGCGCGC CGGCTGCCAT CCAGACCATG TCGCTGGATG CTGAGCGGAG GAAGCTGTAT	1980
35	GTGAGCTCCC AGTGGGAGGT GAGCCAGGTG CCCCTGGACC TGTGTAGGT CTATGGCGGG	2040
	GGCTGCCACG GTTGCCTCAT GTCCCGAGAC CCCTACTGCG GCTGGGACCA GGGCCGCTGC	2100
	ATCTCCATCT ACAGCTCCGA ACGGTCAGTG CTGCAATCCA TTAATCCAGC CGAGCCACAC	2160
40	AAGGAGTGT CCAACCCCAA ACCAGACAAG GCCCCACTGC AGAAGGTTTC CCTGGCCCCA	2220
	AACTCTGCT ACTACCTGAG CTGCCCCATG GAATCCCGCC ACGCCACCTA CTCATGGCGC	2280
45	CACAAGGAGA ACGTGGAGCA GAGCTGCGAA CCTGGTCACC AGAGCCCCAA CTGCATCCTG	2340
	TTCATCGAGA ACCTCACGGC GCAGCAGTAC GGCCACTACT TCTGCGAGGC CCAGGAGGGC	2400
	TCCTACTTCC GCGAGGCTCA GCACTGGCAG CTGCTGCCCC AGGACGGCAT CATGGCCGAG	2460
50	CACCTGCTGG GTCATGCCTG TGCCCTGGCT GCCTCCCTCT GGCTGGGGGT GCTGCCCCA	2520
	CTCACTCTTG GCTTGCTGGT CCACGTGAAG CTTGGGCCCC TTAAACCCG CTGATCAGCC	2580

55

EP 0 892 047 A2

TCGACTGTGC CTTCTAGTTG CCAGCCATCT GTTGTGTCCT CCTCCCCCGT GCCTTCCTTG 2640
 ACCCTGGAAG GTGCCACTCC CACTGTCTTT TCCTAATAAA ATGAGGAAAT TGCATCGCAT 2700
 5 TGTCTGAGTA GGTGTCATTG TATTCTGGGG GGTGGGGTGG GGCAGGACAG CAAGGGGGAG 2760
 GATTGGGAAG ACAATAGCAG GCATGCTGGG GATGCGGTGG GCTCTATGGC TTCTGAGGCG 2820
 10 GAAAGAACCA GCTGGGGCTC TAGGGGGTAT CCCACGCGC CCTGTAGCGG CGCATTAAAGC 2880
 GCGGCGGGTG TGGTGGTTAC GCGCAGCGTG ACCGCTACAC TTGCCAGCGC CCTAGCGCCC 2940
 GCTCCTTTG CTTTCTTCCC TTCCTTTCTC GCCACGTTG CCGGCTTTCC CCGTCAAGCT 3000
 15 CTAAATCGGG GCATCCCTTT AGGGTTCCGA TTTAGTGCTT TACGGCACCT CGACCCCAA 3060
 AAACCTTGATT AGGGTGATGG TTCACGTAGT GGGCCATCGC CCTGATAGAC GGTTTTTTCGC 3120
 CCTTTGACGT TGGAGTCCAC GTTCTTTAAT AGTGGACTCT TGTCCAAAC TGGAACAACA 3180
 20 CTCAACCCTA TCTCGGTCTA TTCTTTTGAT TTATAAGGGA TTTTGGGGAT TTCGGCCTAT 3240
 TGGTTAAAAA ATGAGCTGAT TTAACAAAAA TTTAACGCGA ATTAATTCTG TGGAATGTGT 3300
 25 GTCAGTTAGG GTGTGGAAAG TCCCCAGGCT CCCAGGCAG GCAGAAGTAT GCAAAGCATG 3360
 CATCTCAATT AGTCAGCAAC CAGGTGTGGA AAGTCCCCAG GCTCCCCAGC AGGCAGAAGT 3420
 ATGCAAAGCA TGCATCTCAA TTAGTCAGCA ACCATAGTCC CGCCCCTAAC TCCGCCCATC 3480
 30 CCGCCCCTAA CTCCGCCAG TTCCGCCCAT TCTCCGCCCC ATGGCTGACT AATTTTTTTT 3540
 ATTTATGCAG AGGCCGAGGC CGCCTCTGCC TCTGAGCTAT TCCAGAAGTA GTGAGGAGGC 3600
 35 TTTTTTGGAG GCCTAGGCTT TTGCAAAAAG CTCCCGGAG CTGTATATC CATTTTCGGA 3660
 TCTGATCAAG AGACAGGATG AGGATCGTTT CGCATGATTG AACAAGATGG ATTGCACGCA 3720
 GGTTCTCCGG CCGCTTGGGT GGAGAGGCTA TTCGGCTATG ACTGGGCACA ACAGACAATC 3780
 40 GGCTGCTCTG ATGCCGCCGT GTTCCGGCTG TCAGCGCAGG GCGCGCCGGT TCTTTTGTG 3840
 AAGACCGACC TGTCCGGTGC CCTGAATGAA CTGCAGGACG AGGCAGCGCG GCTATCGTGG 3900
 CTGGCCACGA CGGGCGTTCC TTGCGCAGCT GTGCTCGACG TTGTCACTGA AGCGGGAAGG 3960
 45 GACTGGCTGC TATTGGGCGA AGTGCCGGGG CAGGATCTCC TGTCACTCA CCTTGCTCCT 4020
 GCGGAGAAAG TATCCATCAT GGCTGATGCA ATGCGCGGCG TGCATACGCT TGATCCGGCT 4080
 50 ACCTGCCCCT TCGACCACCA AGCGAAACAT CGCATCGAGC GAGCACGTAC TCGGATGGAA 4140
 GCCGGTCTTG TCGATCAGGA TGATCTGGAC GAAGAGCATC AGGGGCTCGC GCCAGCCGAA 4200

55

EP 0 892 047 A2

	CTGTTTCGCCA GGCTCAAGGC GCGCATGCCC GACGGCGAGG ATCTCGTCGT GACCCATGGC	4260
	GATGCCTGCT TGCCGAATAT CATGGTGGAA AATGGCCGCT TTTCTGGATT CATCGACTGT	4320
5	GGCCGGCTGG GTGTGGCGGA CCGCTATCAG GACATAGCGT TGGCTACCCG TGATATTGCT	4380
	GAAGAGCTTG GCGGCGAATG GGCTGACCGC TTCCTCGTGC TTTACGGTAT CGCCGCTCCC	4440
	GATTTCGAGC GCATCGCCTT CTATCGCCTT CTTGACGAGT TCTTCTGAGC GGGACTCTGG	4500
10	GGTTCGAAAT GACCGACCAA GCGACGCCCA ACCTGCCATC ACGAGATTTC GATTCCACCG	4560
	CCGCCTTCTA TGAAAGGTTG GGCTTCGGAA TCGTTTTCCG GGACGCCGGC TGGATGATCC	4620
15	TCCAGCGCGG GGATCTCATG CTGGAGTTCT TCGCCACCC CAACTTGTTT ATTGCAGCTT	4680
	ATAATGGTTA CAAATAAAGC AATAGCATCA CAAATTTTAC AAATAAAGCA TTTTTTTTAC	4740
	TGCATTCTAG TTGTGGTTTG TCCAAACTCA TCAATGTATC TTATCATGTC TGTATACCGT	4800
20	CGACCTCTAG CTAGAGCTTG GCGTAATCAT GGTTCATAGT GTTTCCTGTG TGAAATTGTT	4860
	ATCCGCTCAC AATTCCACAC AACATACGAG CCGGAAGCAT AAAGTGTAAG GCCTGGGGTG	4920
	CCTAATGAGT GAGCTAACTC ACATTAATTG CGTTGCGCTC ACTGCCCGCT TTCCAGTCGG	4980
25	GAAACCTGTC GTGCCAGCTG CATTAAATGAA TCGGCCAACG CGCGGGGAGA GGCGGTTTGC	5040
	GTATTGGGCG CTCTTCCGCT TCCTCGCTCA CTGACTCGCT GCGCTCGGTC GTTCGGGTGC	5100
30	GGCGAGCGGT ATCAGCTCAC TCAAAGGCGG TAATACGGTT ATCCACAGAA TCAGGGGATA	5160
	ACGCAGGAAA GAACATGTGA GCAAAAGGCC AGCAAAAGGC CAGGAACCGT AAAAAGGCCG	5220
	CGTTGCTGGC GTTTTTCCAT AGGCTCCGCC CCCCTGACGA GCATCACAAA AATCGACGCT	5280
35	CAAGTCAGAG GTGGCGAAAC CCGACAGGAC TATAAGATA CCAGGCGTTT CCCCCTGGAA	5340
	GCTCCCTCGT GCGCTCTCCT GTTCCGACCC TGCCGCTTAC CGGATACCTG TCCGCCTTTC	5400
	TCCCTTCGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCAAT GCTCACGCTG TAGGTATCTC AGTTCGGTGT	5460
40	AGGTCGTTTC CTCCAAGCTG GGCTGTGTGC ACGAACCCCC CGTTCAGCCC GACCGCTGCG	5520
	CCTTATCCGG TAACTATCGT CTTGAGTCCA ACCCGGTAAG ACACGACTTA TCGCCACTGG	5580
45	CAGCAGCCAC TGGTAACAGG ATTAGCAGAG CGAGGTATGT AGGCGGTGCT ACAGAGTTCT	5640
	TGAAGTGGTG GCCTAACTAC GGCTACACTA GAAGGACAGT ATTTGGTATC TCGGCTCTGC	5700
	TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA CAAACCACCG	5760
50	CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT GTTTGCAAGC AGCAGATTAC GCGCAGAAAA AAAGGATCTC	5820
	AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGGT CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT	5880

55

AAGGGATTTT GGTCAAGAGA TTATCAAAAA GGATCTTCAC CTAGATCCTT TTAAATTTAA 5940
 AATGAAGTTT TAAATCAATC TAAAGTATAT ATGAGTAAAC TTGGTCTGAC AGTTACCAAT 6000
 5 GCTTAATCAG TGAGGCACCT ATCTCAGCGA TCTGTCTATT TCGTTCATCC ATAGTTGCCT 6060
 GACTCCCCGT CGTGTAGATA ACTACGATAC GGGAGGGCTT ACCATCTGGC CCCAGTGTG 6120
 10 CAATGATACC GCGAGACCCA CGCTCACC GG CTCCAGATTT ATCAGCAATA AACCAGCCAG 6180
 CCGGAAGGGC CGAGCGCAGA AGTGGTCTG CAACTTTATC CGCCTCCATC CAGTCTATTA 6240
 ATTGTTGCCG GGAAGCTAGA GTAAGTAGTT CGCCAGTTAA TAGTTTGCGC AACGTTGTTG 6300
 15 CCATTGCTAC AGGCATCGTG GTGTACGCT CGTCGTTTGG TATGGCTTCA TTCAGCTCCG 6360
 GTTCCCAACG ATCAAGGCGA GTTACATGAT CCCCCATGTT GTGCAAAAAA GCGGTTAGCT 6420
 CCTTCGGTCC TCCGATCGTT GTCAGAAGTA AGTTGGCCGC AGTGTATCA CTCATGGTTA 6480
 20 TGGCAGCACT GCATAATTCT CTTACTGTCA TGCCATCCGT AAGATGCTTT TCTGTGACTG 6540
 GTGAGTACTC AACCAAGTCA TTCTGAGAAT AGTGTATGCG GCGACCGAGT TGCTCTTGCC 6600
 CGGCGTCAAT ACGGGATAAT ACCGCGCCAC ATAGCAGAAC TTTAAAAGTG CTCATCATTG 6660
 25 GAAAACGTTT TTCGGGGCGA AACTCTCAA GGATCTTACC GCTGTTGAGA TCCAGTTCGA 6720
 TGTAAACCCAC TCGTGCACCC AACTGATCTT CAGCATCTTT TACTTTTACC AGCGTTTCTG 6780
 30 GGTGAGCAAA AACAGGAAGG CAAAATGCCG CAAAAAAGG AATAAGGGCG ACACGGAAAT 6840
 GTTGAATACT CATACTCTTC CTTTTTCAAT ATTATTGAAG CATTTATCAG GGTATTGTG 6900
 35 TCATGAGCGG ATACATATTT GAATGTATTT AGAAAAATAA ACAAATAGGG GTTCCGCGCA 6960
 CATTTCCCCG AAAAGTGCCA CCTGACGTCG ACGGATCGGG 7000

40 (2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 38:

- (i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 7108 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

45 (ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

50 (ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..7108

55

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 38:

	AGATCTCGGC CGCATATTAA GTGCATTGTT CTCGATACCG CTAAGTGCAT TGTTCCTCGTT	60
5	AGCTCGATGG ACAAGTGCAT TGTTCCTCTG CTGAAAGCTC GATGGACAAG TGCATTGTTC	120
	TCTTGCTGAA AGCTCGATGG ACAAGTGCAT TGTTCCTCTG CTGAAAGCTC AGTACCCGGG	180
10	AGTACCCTCG ACCGCCGGAG TATAAATAGA GCGCCTTCGT CTACGGAGCG ACAATTCAAT	240
	TCAAACAAGC AAAGTGAACA CGTCGCTAAG CGAAAGCTAA GCAAATAAAC AAGCGCAGCT	300
	GAACAAGCTA AACAATCTGC AGTAAAGTGC AAGTTAAAGT GAATCAATTA AAAGTAACCA	360
15	GCAACCAAGT AAATCAACTG CAACTACTGA AATCTGCCAA GAAGTAATTA TTGAATACAA	420
	GAAGAGAACT CTGAATACTT TCAACAAGTT ACCGAGAAAG AAGAACTCAC ACACAGCTAG	480
	CGTTTAAACT TAAGCTTGGT ACCGAGCTCG GATCCACTAG TCCAGTGTGG TGGAAATTCGG	540
20	CTTGGGATGA CGCCTCCTCC GCCCGGACGT GCCGCCCCCA GCGCACCGCG CGCCCGCGTC	600
	CCTGGCCCGC CGGCTCGGTT GGGGCTTCCG CTGCGGCTGC GGTGCTGCTG GCTGCTCTGG	660
	GCGGCCGCCG CCTCCGCCCA GGGCCACCTA AGGAGCGGAC CCCGCATCTT CGCCGTCTGG	720
25	AAAGGCCATG TAGGGCAGGA CCGGGTGGAC TTTGGCCAGA CTGAGCCGCA CACGGTGCTT	780
	TTCCACGAGC CAGGCAGCTC CTCTGTGTGG GTGGGAGGAC GTGGCAAGGT CTACCTCTTT	840
30	GACTTCCCCG AGGGCAAGAA CGCATCTGTG CGCACGGTGA ATATCGGCTC CACAAAGGGG	900
	TCCTGTCTGG ATAAGCGGGA CTGCGAGAAC TACATCACTC TCCTGGAGAG GCGGAGTGAG	960
35	GGGCTGCTGG CCTGTGGCAC CAACGCCCGG CACCCAGCT GCTGGAACCT GGTGAATGGC	1020
	ACTGTGGTGC CACTTGGCGA GATGAGAGGC TACGCCCCCT TCAGCCCGGA CGAGAACTCC	1080
	CTGGTTCTGT TTGAAGGGGA CGAGGTGTAT TCCACCATCC GGAAGCAGGA ATACAATGGG	1140
40	AAGATCCCTC GGTTCGCCCG CATCCGGGGC GAGAGTGAGC TGTACACCAG TGATACTGTC	1200
	ATGCAGAACC CACAGTTCAT CAAAGCCACC ATCGTGCACC AAGACCAGGC TTACGATGAC	1260
	AAGATCTACT ACTTCTTCCG AGAGGACAAT CCTGACAAGA ATCCTGAGGC TCCTCTCAAT	1320
45	GTGTCCCGTG TGGCCAGTT GTGCAGGGGG GACCAGGGTG GGGAAAGTTC ACTGTCACTC	1380
	TCCAAGTGGA ACACCTTTCT GAAAGCCATG CTGGTATGCA GTGATGCTGC CACCAACAAG	1440
50	AACTTCAACA GGCTGCAAGA CGTCTTCTCG CTCCCTGACC CCAGCGGCCA GTGGAGGGAC	1500
	ACCAGGGTCT ATGGTGTTTT CTCCAACCCC TGGAACTACT CAGCCGTCTG TGTGTATTCC	1560

55

CTCGGTGACA TTGACAAGGT CTTCCGTACC TCCTCACTCA AGGGCTACCA CTCAAGCCTT 1620
 CCCAACCCGC GGCCTGGCAA GTGCCTCCCA GACCAGCAGC CGATACCCAC AGAGACCTTC 1680
 5 CAGGTGGCTG ACCGTACCC AGAGGTGGCG CAGAGGGTGG AGCCCATGGG GCCTCTGAAG 1740
 ACGCCATTGT TCCACTCTAA ATACCACTAC CAGAAAGTGG CCGTTCACCG CATGCAAGCC 1800
 AGCCACGGGG AGACCTTTCA TGTGCTTTAC CTAACCTACAG ACAGGGGCAC TATCCACAAG 1860
 10 GTGGTGGAAC CGGGGGAGCA GGAGCACAGC TTCGCCTTCA ACATCATGGA GATCCAGCCC 1920
 TTCCGCCGCG CGGCTGCCAT CCAGACCATG TCGCTGGATG CTGAGCGGAG GAAGCTGTAT 1980
 GTGAGCTCCC AGTGGGAGGT GAGCCAGGTG CCCCTGGACC TGTGTGAGGT CTATGGCGGG 2040
 15 GGCTGCCACG GTTGCCCTCAT GTCCCGAGAC CCCTACTGCG GCTGGGACCA GGGCCGCTGC 2100
 ATCTCCATCT ACAGCTCCGA ACGGTCACTG CTGCAATCCA TTAATCCAGC CGAGCCACAC 2160
 20 AAGGAGTGTC CCAACCCCAA ACCAGACAAG GCCCCTGCG AGAAGGTTTC CCTGGCCCCA 2220
 AACTCTCGCT ACTACCTGAG CTGCCCCATG GAATCCCGCC ACGCCACCTA CTCATGGCGC 2280
 CACAAGGAGA ACGTGGAGCA GAGCTGCGAA CCTGGTCACC AGAGCCCCAA CTGCATCCTG 2340
 25 TTATCGAGA ACCTCACGGC GCAGCAGTAC GGCCACTACT TCTGCGAGGC CCAGGAGGGC 2400
 TCCTACTTCC GCGAGGCTCA GCACTGGCAG CTGCTGCCCC AGGACGGCAT CATGGCCGAG 2460
 CACCTGCTGG GTCATGCCTG TGCCCTGGCT GCCTCCCTCT GGCTGGGGGT GCTGCCACCA 2520
 30 CTCACTCTTG GCTTGCTGGT CCACGTGAAG CTGGGGCCCG AACAAAACT CATCTCAGAA 2580
 GAGGATCTGA ATAGCGCCGT CGACCATCAT CATCATCATC ATTGAGTTTA TCCAGCACAG 2640
 35 TGGCGGCCGC TCGAGTCTAG AGGGCCCGTT TAAACCCGCT GATCAGCCTC GACTGTGCCT 2700
 TCTAGTTGCC AGCCATCTGT TGTTTGCCCC TCCCCCGTGC CTTCCTTGAC CCTGGAAGGT 2760
 GCCACTCCCA CTGTCTTTTC CTAATAAAAT GAGGAAATTG CATCGCATTG TCTGAGTAGG 2820
 40 TGTCAATTCTA TTCTGGGGGG TGGGTGGGG CAGGACAGCA AGGGGGAGGA TTGGGAAGAC 2880
 AATAGCAGGC ATGCTGGGGA TCGGTGGGC TCTATGGCTT CTGAGGCGGA AAGAACCAGC 2940
 TGGGGCTCTA GGGGGTATCC CCACGCGCCC TGTAGCGCG CATTAAGCGC GCGGGGTGTG 3000
 45 GTGGTTACGC GCAGCGTGAC CGCTACACTT GCCAGCGCCC TAGCGCCCGC TCCTTTGCT 3060
 TTCTTCCCTT CCTTTCTCGC CACGTTGCGC GGCTTTCCCC GTCAAGCTCT AAATCGGGGC 3120
 50 ATCCCTTTAG GGTTCGATT TAGTGCTTTA CGGCACCTCG ACCCAAAAA ACTTGATTAG 3180
 GGTGATGGTT CACGTAGTGG GCCATCGCCC TGATAGACGG TTTTTCGCCC TTTGACGTTG 3240

EP 0 892 047 A2

5 GAGTCCACGT TCTTTAATAG TGGACTCTTG TTCCAAACTG GAACAACACT CAACCCTATC 3300
 TCGGTCTATT CTTTTGATTT ATAAGGGATT TTGGGGATTT CGGCCTATTG GTTAAAAAAT 3360
 GAGCTGATTT AACAAAAATT TAACGCGAAT TAATTCTGTG GAATGTGTGT CAGTTAGGGT 3420
 GTGGAAAGTC CCCAGGCTCC CCAGGCAGGC AGAAGTATGC AAAGCATGCA TCTCAATTAG 3480
 10 TCAGCAACCA GGTGTGGAAA GTCCCCAGGC TCCCCAGCAG GCAGAAGTAT GCAAAGCATG 3540
 CATCTCAATT AGTCAGCAAC CATAGTCCCG CCCCTAACTC CGCCCATCCC GCCCCTAACT 3600
 CCGCCCAAGT CCGCCCATTC TCCGCCCAT GGCTGACTAA TTTTTTTAT TTATGCAGAG 3660
 15 GCCGAGGCCG CCTCTGCCTC TGAGCTATTC CAGAAGTAGT GAGGAGGCTT TTTTGGAGGC 3720
 CTAGGCTTTT GCAAAAAGCT CCCGGGAGCT TGTATATCCA TTTTCGGATC TGATCAAGAG 3780
 ACAGGATGAG GATCGTTTCG CATGATTGAA CAAGATGGAT TGCACGCAGG TTCTCCGGCC 3840
 20 GCTTGGGTGG AGAGGCTATT CGGCTATGAC TGGGCACAAC AGACAATCGG CTGCTCTGAT 3900
 GCCGCCGTGT TCCGGCTGTC AGCGCAGGGG CGCCCGGTTT TTTTGTCAA GACCGACCTG 3960
 25 TCCGGTGCCC TGAATGAACT GCAGGACGAG GCAGCGCGGC TATCGTGGCT GGCCACGACG 4020
 GGCGTTCCTT GCGCAGCTGT GCTCGACGTT GTCACTGAAG CGGGAAGGGA CTGGCTGCTA 4080
 TTGGGCGAAG TGCCGGGGCA GGATCTCCTG TCATCTCACC TTGCTCCTGC CGAGAAAGTA 4140
 30 TCCATCATGG CTGATGCAAT GCGGCGGCTG CATACGCTTG ATCCGGCTAC CTGCCCATTC 4200
 GACCACCAAG CGAAACATCG CATCGAGCGA GCACGTACTC GGATGGAAGC CGGTCTTGTC 4260
 35 GATCAGGATG ATCTGGACGA AGAGCATCAG GGGCTCGCGC CAGCCGAAGT GTTCGCCAGG 4320
 CTCAAGGCGC GCATGCCCGA CGGCGAGGAT CTCGTCGTGA CCCATGGCGA TGCCTGCTTG 4380
 CCGAATATCA TGGTGGAAAA TGGCCGCTTT TCTGGATTCA TCGACTGTGG CCGGCTGGGT 4440
 40 GTGGCGGACC GCTATCAGGA CATAGCGTTG GCTACCCGTG ATATTGCTGA AGAGCTTGGC 4500
 GGCGAATGGG CTGACCGCTT CCTCGTGCTT TACGSTATCG CCGCTCCCGA TTCGCAGCGC 4560
 ATCGCCTTCT ATCGCCTTCT TGACGAGTTC TTCTGAGCGG GACTCTGGGG TTCGAAATGA 4620
 45 CCGACCAAGC GACGCCCAAC CTGCCATCAC GAGATTTGGA TTCCACCGCC GCCTTCTATG 4680
 AAAGGTGGG CTTCGGAATC GTTTCCGGG ACGCCGGCTG GATGATCCTC CAGCGCGGGG 4740
 50 ATCTCATGCT GGAGTTCCTC GCCCACCCCA ACTTGTTTAT TGCAGCTTAT AATGTTTACA 4800
 AATAAGCAA TAGCATCACA AATTCACAA ATAAAGCATT TTTTCACTG CATTCTAGTT 4860

55

GTGGTTTGTC CAAACTCATC AATGTATCTT ATCATGTCTG TATACCGTCG ACCTCTAGCT 4920
 AGAGCTTGGC GTAATCATGG TCATAGCTGT TTCTGTGTG AAATTGTTAT CCGCTCACAA 4980
 5 TTCCACACAA CATACGAGCC GGAAGCATAA AGTGTAAGC CTGGGGTGCC TAATGAGTGA 5040
 GCTAACTCAC ATTAATTGCG TTGCGCTCAC TGCCCGCTTT CCAGTCGGGA AACCTGTCTG 5100
 10 GCCAGCTGCA TTAATGAATC GGCCAACGCG CGGGGAGAGG CGGTTTGCGT ATTGGGCGCT 5160
 CTTCCGCTTC CTCGCTCACT GACTCGCTGC GCTCGGTCTG TCGGCTGCGG CGAGCGGTAT 5220
 CAGCTCACTC AAAGGCGGTA ATACGGTTAT CCACAGAATC AGGGGATAAC GCAGGAAAGA 5280
 15 ACATGTGAGC AAAAGGCCAG CAAAAGGCCA GGAACCGTAA AAAGGCCGCG TTGCTGGCGT 5340
 TTTTCCATAG GCTCCGCCCC CCTGACGAGC ATCACAAAAA TCGACGCTCA AGTCAGAGGT 5400
 GCGGAAACCC GACAGGACTA TAAAGATACC AGGCGTTTCC CCCTGGAAGC TCCCTCGTGC 5460
 20 GCTCTCCTGT TCCGACCCTG CCGCTTACCG GATACCTGTC CGCCTTTCTC CCTTCGGGAA 5520
 GCGTGCGGCT TTCTCAATGC TCACGCTGTA GGTATCTCAG TTCGGTGTAG GTCGTTCTG 5580
 CCAAGCTGGG CTGTGTGCAC GAACCCCCCG TTCAGCCCGA CCGCTGCGCC TTATCCGGTA 5640
 25 ACTATCGTCT TGAGTCCAAC CCGGTAAGAC ACGACTTATC GCCACTGGCA GCAGCCACTG 5700
 GTAACAGGAT TAGCAGAGCG AGGTATGTAG GCGGTGCTAC AGAGTTCTTG AAGTGGTGGC 5760
 30 CTAACACGG CTACACTAGA AGGACAGTAT TTGGTATCTG CGCTCTGCTG AAGCCAGTTA 5820
 CCTTCGGAAA AAGAGTTGGT AGCTCTTGAT CCGGCAAACA AACCACCGCT GGTAGCGGTG 5880
 GTTTTTTTGT TTGCAAGCAG CAGATTACGC GCAGAAAAAA AGGATCTCAA GAAGATCCTT 5940
 35 TGATCTTTTC TACGGGGTCT GACGCTCAGT GGAACGAAAA CTCACGTIAA GGGATTTTGG 6000
 TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTCACCT AGATCCTTTT AAATTAAAAA TGAAGTTTTA 6060
 AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAAACTT GGTCTGACAG TTACCAATGC TTAATCAGTG 6120
 40 AGGCACCTAT CTCAGCGATC TGTCTATTTT GTTCATCCAT AGTTGCCTGA CTCCCCGTG 6180
 TGTAGATAAC TACGATACGG GAGGGCTTAC CATCTGGCCC CAGTGCTGCA ATGATACCGC 6240
 45 GAGACCCACG CTCACCGGCT CCAGATTTAT CAGCAATAAA CCAGCCAGCC GGAAGGGCCG 6300
 AGCGCAGAAG TGGTCCTGCA ACTTTATCCG CCTCCATCCA GTCTATTAAAT TGTGCGGGG 6360
 AAGCTAGAGT AAGTAGTTG CCAGTTAATA GTTTGCGCAA CGTTGTTGCC ATTGCTACAG 6420
 50 GCATCGTGGT GTCACGCTCG TCGTTTGTA TGGCTTCATT CAGCTCCGGT TCCCAACGAT 6480
 CAAGGCGAGT TACATGATCC CCCATGTTGT GCAAAAAAGC GGTAGCTCC TTCGGTCTC 6540

EP 0 892 047 A2

CGATCGTTGT CAGAAGTAAG TTGGCCGCAG TGTATCACT CATGGTTATG GCAGCACTGC 6600
 ATAATTCTCT TACTGTCATG CCATCCGTAA GATGCTTTTC TGTGACTGGT GAGTACTCAA 6660
 5 CCAAGTCATT CTGAGAATAG TGTATGCGGC GACCGAGTTG CTCTTGCCCCG GCGTCAATAC 6720
 GGGATAATAC CGCGCCACAT AGCAGAACTT TAAAAGTGCT CATCATTGGA AAACGTTCTT 6780
 CGGGGCGAAA ACTCTCAAGG ATCTTACCGC TGTGAGATC CAGTTGATG TAACCCACTC 6840
 10 GTGCACCCAA CTGATCTTCA GCATCTTTTA CTTTCACCAG CGTTTCTGGG TGAGCAAAAA 6900
 CAGGAAGGCA AAATGCCGCA AAAAAGGGAA TAAGGGCGAC ACGGAAATGT TGAATACTCA 6960
 TACTCTTCCT TTTTCAATAT TATTGAAGCA TTTATCAGGG TTATTGTCTC ATGAGCCGAT 7020
 15 ACATATTTGA ATGTATTTAG AAAAATAAAC AAATAGGGGT TCCGCGCACA TTTCCCCGAA 7080
 AAGTGCCACC TGACGTCGAC GGATCGGG 7108

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 39:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:
 (A) LÄNGE: 4019 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LAGE: 1..4019

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 39:

CTCGAGAAAT CATAAAAAAT TTATTTGCTT TGTGAGCGGA TAACAATTAT AATAGATTCA 60
 40 ATTGTGAGCG GATAACAATT TCACACAGAA TTCATTAAAG AGGAGAAATT AACTATGAGA 120
 GGATCGCATC ACCATCACCA TCACGGATCC CTGGTTCTGT TTGAAGGGGA CGAGGTGTAT 180
 TCCACCATCC GGAAGCAGGA ATACAATGGG AAGATCCCTC GGTTCGCGCG CATCCGGGGC 240
 45 GAGAGTGAGC TGTACACCAG TGATACTGTC ATGCAGAACC CACAGTTCAT CAAAGCCACC 300
 ATCGTGCACC AAGACCAGGC TTACGATGAC AAGATCTACT ACTTCTCCG AGAGGACAAAT 360
 CCTGACAAGA ATCCTGAGGC TCCTCTCAAT GTGTCCCGTG TGGCCAGTT GTGCAGGGGG 420
 50 GACCAGGGTG GGGAAAGTTC ACTGTCAGTC TCCAAGTGA AACTTTTCT GAAAGCCATG 480

EP 0 892 047 A2

CTGGTATGCA GTGATGCTGC CACCAACAAG AACTTCAACA GGCTGCAAGA CGTCTTCCTG 540
 CTCCCTGACC CCAGCGGCCA GTGGAGGGAC ACCAGGGTCT ATGGTGTTTT CTCCAACCCC 600
 5 TGGAACTACT CAGCCGTCTG TGTGTATTCC CTCGGTGACA TTGACAAGGT CTTCCTGACC 660
 TCCTCACTCA AGGGCTACCA CTCAAGCCTT CCCAACCCGC GGCCTGGCAA GTGCCTCCCA 720
 10 GACCAGCAGC CGATACCCAC AGAAAGCTTA ATTAGCTGAG CTGGAAGTCC TGTGATAGA 780
 TCCAGTAATG ACCTCAGAAC TCCATCTGGA TTTGTTTACA ACGCTCGGTT GCCGCCGGGC 840
 GTTTTTTATT GGTGAGAATC CAAGCTAGCT TGGCGAGATT TTCAGGAGCT AAGGAAGCTA 900
 15 AAATGGAGAA AAAAATCACT GGATATACCA CCGTTGATAT ATCCCAATGG CATCGTAAAG 960
 AACATTTTGA GGCATTTTCA TCAGTTGCTC AATGTACCTA TAACCAGACC GTTCAGCTGG 1020
 ATATTACGGC CTTTTTAAAG ACCGTAAAGA AAAATAAGCA CAAGTTTTAT CCGGCCTTTA 1080
 20 TTCACATTCT TGCCCGCCTG ATGAATGCTC ATCCGGAATT TCGTATGGCA ATGAAAGACG 1140
 GTGAGCTGGT GATATGGGAT AGTGTTCACC CTGTGTACAC CGTTTTCCAT GAGCAAAGT 1200
 25 AAACGTTTTT ATCGCTCTGG AGTGAATACC ACGACGATTT CCGGCAGTTT CTACACATAT 1260
 ATTCGCAAGA TGTGGCGTGT TACGGTGAAA ACCTGGCCTA TTTCCCTAAA GGGTTTTATTG 1320
 AGAATATGTT TTTCTCTCA GCCAATCCCT GGGTGAGTTT CACCAGTTTT GATTTAAACG 1380
 30 TGGCCAATAT GGACAACTTC TTCGCCCCCG TTTTACCAT GGGCAAATAT TATACGCAAG 1440
 GCGACAAGGT GCTGATGCCG CTGGCGATTC AGGTTCATCA TGCCGTCTGT GATGGCTTCC 1500
 35 ATGTCGGCAG AATGCTTAAT GAATTACAAC AGTACTGCGA TGAGTGGCAG GGCGGGGCGT 1560
 AATTTTTTTA AGGCAGTTAT TGGTGCCCTT AAACGCCTGG GGTAATGACT CTCTAGCTTG 1620
 AGGCATCAAA TAAAACGAAA GGCTCAGTCG AAAGACTGGG CCTTTCGTTT TATCTGTTGT 1680
 40 TTGTTCGGTGA ACGCTCTCCT GAGTAGGACA AATCCGCCGC TCTAGAGCTG CCTCGCGCGT 1740
 TTCCGTGATG ACGGTGAAAA CCTCTGACAC ATGCAGCTCC CGGAGACGGT CACAGCTTGT 1800
 CTGTAAGCGG ATGCCGGGAG CAGACAAGCC CGTCAGGGCG CGTCAGCGGG TGTGCGCGG 1860
 45 TGTGCGGGCG CAGCCATGAC CCAGTCACGT AGCGATAGCG GAGTGATATC TGGCTTAACT 1920
 ATGCGGCATC AGAGCAGATT GTACTGAGAG TGACCATAT GCGGTGTGAA ATACCGCACA 1980
 50 GATGCGTAAG GAGAAAATAC CGCATCAGGC GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC ACTGACTCGC 2040
 TGCCTCGGT CTGTGCGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGGCG GTAATACGGT 2100

55

EP 0 892 047 A2

TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG 2160
 CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC CCCCTGACG 2220
 5 AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA CTATAAAGAT 2280
 ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TCGCTCTCC TGTTCGACC CTGCCGCTTA 2340
 CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAA TGCTCACGCT 2400
 10 GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTT GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG CACGAACCCC 2460
 CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACATCG TCTTGAGTCC AACCCGGTAA 2520
 15 GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA GCGAGGTATG 2580
 TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT AGAAGGACAG 2640
 TATTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT 2700
 20 GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTCGAAG CAGCAGATTA 2760
 CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGG TCTGACGCTC 2820
 AGTGAACGA AAACCTACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA AGGATCTTCA 2880
 25 CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAATCAAT CTAAAGTATA TATGAGTAAA 2940
 CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT 3000
 TTCGTTTCATC CATAGCTGCC TGAATCCCCG TCGTGTAGAT AACTACGATA CGGGAGGGCT 3060
 30 TACCATCTGG CCCAGTGTCT GCAATGATAC CGCGAGACCC ACGCTCACCG GCTCCAGATT 3120
 TATCAGCAAT AAACCAGCCA GCCGGAAGGG CCGAGCGCAG AAGTGGTCCT GCAACTTTAT 3180
 35 CCGCCTCCAT CCAGTCTATT AATTGTTGCC GGAAGCTAG AGTAAGTAGT TCGCCAGTTA 3240
 ATAGTTTGGC CAACGTTGTT GCCATTGCTA CAGGCATCGT GGTGTCACGC TCGTCGTTTG 3300
 GTATGGCTTC ATTCAGCTCC GGTTCCTAAC GATCAAGGCG AGTTACATGA TCCCCATGT 3360
 40 TGTGCAAAAA AGCGGTTAGC TCCTTCGGTC CTCCGATCGT TGTGAGAAGT AAGTTGGCCG 3420
 CAGTGTATAT ACTCATGGTT ATGGCAGCAC TGCATAATTC TCTTACTGTC ATGCCATCCG 3480
 TAAGATGCTT TTCTGTGACT GGTGAGTACT CAACCAAGTC ATTCTGAGAA TAGTGTATGC 3540
 45 GGCGACCGAG TTGCTCTTGC CCGGCGTCAA TACGGGATAA TACCGCGCCA CATAGCAGAA 3600
 CTTTAAAAGT GCTCATCATT GGAAAACGTT CTTGCGGGCG AAAACTCTCA AGGATCTTAC 3660
 50 CGCTGTTGAG ATCCAGTTCG ATGTAACCCA CTCGTGCACC CAACTGATCT TCAGCATCTT 3720
 TTACTTTCAC CAGCGTTTCT GGGTGAGCAA AACAGGAAG GCAAAATGCC GCAAAAAAGG 3780

55

GAATAAGGGC GACACGGAAA TGTGAATAC TCATACTCTT CCTTTTCAA TATTATTGAA 3840
 GCATTATCA GGGTTATTGT CTCATGAGCG GATACATATT TGAATGTATT TAGAAAAATA 3900
 AACAAATAGG GGTTCGCGC ACATTTCGCC GAAAAGTGCC ACCTGACGTC TAAGAAACCA 3960
 TTATTATCAT GACATTAACC TATAAAAATA GCGGTATCAC GAGGCCCTTT CGTCTTCAC 4019

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 40:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 3999 Basenpaare
 (B) ART: Nukleinsäure
 (C) STRANGFORM: Einzel
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: DNS (genomisch)

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
 (B) LÄGE: 1..3999

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 40:

CTCGAGAAAT CATAAAAAAT TTATTGCTT TGTGAGCGGA TAACAATTAT AATAGATTCA 60
 ATTGTGAGCG GATAACAATT TCACACAGAA TTCATTAAAG AGGAGAAATT AACTATGAGA 120
 GGATCGCATC ACCATCACCA TCACACGGAT CCGCATGCGA GCTCCCACTG GGAGGTGAGC 180
 CAGGTGCCCC TGGACCTGTG TGAGGTCTAT GCGGGGGCT GCCACGGTTG CCTCATGTCC 240
 CGAGACCCCT ACTGCGGCTG GGACCAGGGC CGCTGCATCT CCATCTACAG CTCCGAACGG 300
 TCAGTGCTGC AATCCATTAA TCCAGCCGAG CCACACAAGG AGTGTCCCAA CCCCAAACCA 360
 GACAAGGCCC CACTGCAGAA GGTTCCTCTG GCCCCAACT CTCGCTACTA CCTGAGCTGC 420
 CCCATGGAAT CCCGCCACGC CACCTACTCA TGGCGCCACA AGGAGAACGT GGAGCAGAGC 480
 TGCGAACCTG GTCACCAGAG CCCCAACTGC ATCCTGTTCA TCGAGAACCT CACGGCGCAG 540
 CAGTACGGCC ACTACTTCTG CGAGGCCAG GAGGGCTCCT ACTCCGCGA GGCTCAGCAC 600
 TGGCAGCTGC TGCCCGAGGA CGGCATCATG GCCGAGCACC TGCTGGGTCA TGCCTGTGCC 660
 CTGGCTGCCT CCCTCTGGCT GGGGGTGCTG CCCCACTCA CTCTGGCTT GCTGGTCCAC 720
 GTGAAGCTTA ATTAGCTGAG CTGGACTCC TGTGATAGA TCCAGTAATG ACCTCAGAAC 780
 TCCATCTGGA TTTGTTTACA ACGCTCGGTT GCCGCCGGG GTTTTTTATT GGTGAGAATC 840

EP 0 892 047 A2

CAAGCTAGCT TGGCGAGATT TTCAGGAGCT AAGGAAGCTA AAATGGAGAA AAAATCACT 900
 GGATATACCA CCGTTGATAT ATCCCAATGG CATCGTAAAG AACATTTTGA GGCATTTCAG 960
 5 TCAGTTGCTC AATGTACCTA TAACCAGACC GTTCAGCTGG ATATTACGGC CTTTTTAAAG 1020
 ACCGTAAAGA AAAATAAGCA CAAGTTTTAT CCGGCCTTTA TTCACATTCT TGCCCGCCTG 1080
 10 ATGAATGCTC ATCCGGAATT TCGTATGGCA ATGAAAGACG GTGAGCTGGT GATATGGGAT 1140
 AGTGTTCAAC CTTGTTACAC CGTTTTCAT GAGCAAACCTG AAACGTTTTT ATCGCTCTGG 1200
 AGTGAATACC ACGACGATTT CCGGCAGTTT CTACACATAT ATTCGCAAGA TGTGGCGTGT 1260
 15 TACGGTGAAG ACCTGGCCTA TTTCCCTAAA GGGTTTATTG AGAATATGTT TTTCTCTCA 1320
 GCCAATCCCT GGGTGAGTTT CACCACTTTT GATTTAAACG TGGCCAATAT GGACAACTTC 1380
 TTCGCCCCCG TTTTCACCAT GGGCAAATAT TATACGCAAG GCGACAAGGT GCTGATGCCG 1440
 20 CTGGCGATTG AGGTTTCATCA TGCCGTCTGT GATGGCTTCC ATGTCCGCAG AATGCTTAAT 1500
 GAATTACAAC AGTACTGCGA TGAGTGGCAG GCGGGGCGT AATTTTTTTA AGGCAGTTAT 1560
 25 TGGTGCCCTT AAACGCCTGG GGTAACTACT CTCTAGCTTG AGGCATCAAA TAAAACGAAA 1620
 GGCTCAGTCG AAAGACTGGG CCTTTCGTTT TATCTGTTGT TTGTCGGTGA ACGCTCTCCT 1680
 GAGTAGGACA AATCCGCCGC TCTAGAGCTG CCTCGCGCGT TCGGTGATG ACGGTGAAA 1740
 30 CCTCTGACAC ATGCAGCTCC CGGAGACGGT CACAGCTTGT CTGTAAGCGG ATGCCGGGAG 1800
 CAGACAAGCC CGTCAGGGCG CGTCAGCGGG TGTGGCGGG TGTCCGGGCG CAGCCATGAC 1860
 35 CCAGTCACGT AGCGATAGCG GAGTGTATAC TGGCTTAAT ATGCGGCATC AGAGCAGATT 1920
 GTACTGAGAG TGCACCATAT GCGGTGTGAA ATACCGCACA GATGCGTAAG GAGAAAATAC 1980
 CGCATCAGGC GCTCTTCGCG TCCCTCGCTC ACTGACTCGC TCGCTCGGT CTGTCCGGTG 2040
 40 CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGCGG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT 2100
 AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAGGCC 2160
 45 GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACA AAATCGACGC 2220
 TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA 2280
 AGCTCCCTCG TCGCTCTCC TGTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCTTT 2340
 50 CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAA TGCTCAGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG 2400
 TAGGTCGTTT GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC 2460

55

GCCTTATCCG GTAACATATCG TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG 2520
 GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC 2580
 5 TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT AGAAGGACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG 2640
 CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC 2700
 10 GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTCGAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT 2760
 CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGG TCTGACGCTC AGTGAACGA AAATCAGCT 2820
 TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTAAATTA 2880
 15 AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA TATGAGTAAA CTGGTCTGA CAGTTACCAA 2940
 TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTCTC CATAGCTGCC 3000
 TGAATCCCCG TCGTGTAGAT AACTACGATA CGGGAGGGCT TACCATCTGG CCCCAGTGCT 3060
 20 GCAATGATAC CGCGAGACCC ACGCTCACC GCTCCAGATT TATCAGCAAT AAACCAGCCA 3120
 GCCGGAAGGG CCGAGCGCAG AAGTGGTCCT GCAACTTTAT CCGCCTCCAT CCAGTCTATT 3180
 25 AATTGTTGCC GGAAGCTAG AGTAAGTAGT TCGCCAGTTA ATAGTTGCG CAACGTTGTT 3240
 GCCATTGCTA CAGGCATCGT GGTGTCACGC TCGTCGTTG GTATGGCTTC ATTCAGCTCC 3300
 GGTTCCTAAC GATCAAGGCG AGTTACATGA TCCCCATGT TGTGCAAAA AGCGGTAGC 3360
 30 TCCTTCGGTC CTCCGATCGT TGTCAGAAGT AAGTTGGCCG CAGTGTATC ACTCATGGTT 3420
 ATGGCAGCAC TGCATAATTC TCTTACTGTC ATGCCATCCG TAAGATGCTT TTCTGTGACT 3480
 35 GGTGAGTACT CAACCAAGTC ATTCTGAGAA TAGTGATATG GGCAGCCGAG TTGCTCTTGC 3540
 CCGGCGTCAA TACGGGATAA TACCGCGCCA CATAGCAGAA CTTTAAAAGT GCTCATCATT 3600
 GGAAACGTT CTTCGGGGCG AAAACTCTCA AGGATCTTAC CGCTGTTGAG ATCCAGTTCC 3660
 40 ATGTAACCCA CTCGTGCACC CAACTGATCT TCAGCATCTT TTACTTTCAC CAGCGTTTCT 3720
 GGGTGAGCAA AAACAGGAAG GCAAAATGCC GCAAAAAGG GAATAAGGGC GACACGAAA 3780
 45 TGTGAATAC TCATACTCTT CCTTTTCAA TATTATTGAA GCATTATCA GGGTTATTGT 3840
 CTCATGAGCG GATACATATT TGAATGTATT TAGAAAAATA AACAAATAGG GGTTCGCGC 3900
 ACATTTCCTC GAAAAGTGCC ACCTGACGTC TAAGAAACCA TTATTATCAT GACATTAAAC 3960
 50 TATAAAAATA GCGTATCAC GAGGCCCTTT CGTCTTCAC 3999

55

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 41:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8888 Basenpaare
(B) ART: Nucleotid
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
(B) LÄNGE: 1..8888

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 41:

GAGCCGCACA	CGGTGCTTTT	CCACGAGCCA	GGCAGCTCCT	CTGTGTGGGT	GGGAGGACGT	60
GGCAAGGTCT	ACCTCTTTGA	CTTCCCCGAG	GGCAAGAACG	CATCTGTGCG	CACGGTGAAC	120
CTCTCTCTTC	CCCCAACACC	CCCCCTACCC	TCTTATCTCC	CCTCTGGCCC	TGCCAAGGGT	180
CCTCAGGGAA	TCCGAGGGAG	CTGGCTTCTC	TTCCTAAACT	GCCCCCACCT	CCGTATCCTA	240
TAAATGGCTC	CTGGGGGAGG	CTCCCTAAAG	GTAGTCCAGA	TTGGAGTGGG	GAGCTGGGGC	300
GGTGTGGAGA	AAAACAGGAG	CTAATGGGCC	TGGCCAGCTG	GGCAGCGCTG	CTGCGGAAAG	360
CCCAGGCTGG	AAGCTGGGCC	CCAGAGCCCA	TGCCTGGTCT	TCTGAACCCT	CTGGGCCTCA	420
GCTCTGGATA	TGAGACCCTG	TTTGACCTCA	GGTAGATCAC	TCACCCTCTC	AGAGCCCCAG	480
TTGCTCATCT	GTGAGATGAG	AATAATGGTT	GCTTCCTTTG	GGGCTTATCC	TGAGGCTGTG	540
TGGAAAGCAT	TTGAGGGGTA	CCTCACCCTT	GGCAGATTGA	ACTAATGCTT	CTCCCCCTTC	600
CCAGGTGAAT	ATCGGCTCCA	CAAAGGGGTC	CTGTCTGGAT	AAGCGGGTGA	GCGGGGGAGG	660
GATCTGGAGG	GGTCTGAGCC	ACTTGGTAAA	GGGAGAGGAG	ACCCTGAGGG	TCTAAGGAAG	720
GAAGCATGGC	CCTGCCCCAC	GAGTCCCAGA	CTGATGGGGA	GACGTGGTCC	TCTGTGCTTA	780
GGGGATGGCG	TCAGCTGCAC	ACACTCTGGG	CTGTCCCGGG	AGGCTGTAC	CTATGCTAAG	840
CCCTTCTGAC	ACCTTCTTCC	CTGATCCTGG	GGGTCTTAGT	GCTAGGCTTG	CCAGGGCCTT	900
CCAGCAACCA	ATTCTCTCTC	TCCCTTCTCT	CTTCCCCGGG	CAGGACTGCG	AGAACTACAT	960
CACTCTCCTG	GAGAGGCGGA	GTGAGGGGCT	GCTGGCCTGT	GGCACCAACG	CCCGGCACCC	1020
CAGCTGCTGG	AACCTGGTGA	GAAGGCTGCT	CCCCATGTGC	CTGATCAGCT	CACCTTCTAC	1080
TGCGTGGGCT	TCTGCCCCCTC	ATGGTGGGAA	GGAGATGGCG	AGACTCCAAT	GCTGGCCTTG	1140

	CCCTGGGAGG ATGGGGCTCC TGGCCGAGAA ACTGGCCGTC ATGGGAGGCA GTGGCTGTGG	1200
	GATTATGTGG CCATCCAACC CTCTGGATCT CCCACAGGTG AATGGCACTG TGGTGCCACT	1260
5	TGGCGAGATG AGAGGCTACG CCCCCTTCAG CCCGGACGAG AACTCCCTGG TTCTGTTTGA	1320
	AGGTTGGGGC ATGCTTCGGA ACTGGGCTGG GAGCAGGATG GTCAGCTCTT TGTCCAGTGT	1380
	CCGGAGGAGG GACTTCCAGG AGCTGCCTGC CCTTACTCAT TTCTCCCTCC CACTGACCCC	1440
10	AGGGGACGAG GTGTATTCCA CCATCCGGAA GCAGGAATAC AATGGGAAGA TCCCTCGGTT	1500
	CCGCCGCATC CGGGCGGAGA GTGAGCTGTA CACCAAGTAT ACTGTCATGC AGAGTGAGTC	1560
	AGGCTCCGGC TGGGCTGAGG GTGGGCAAGG GGGTGTGAGC ACTTAAGGTG GCAGATGGGA	1620
15	TCCTGATGTT TCTGGGAGGG CTCCCTGAGG GCCGCTGGGG CCATGCAGGA AAGCAGGACC	1680
	TTGGTATAGG CCTGAGAAGT TAGGGTTGGC TGGGAGCAGA GGAACAGACA AGGTATAGCA	1740
	GTGGGATGGG CCCAGCCCTC TTCAGGAACA CAAACAGAGG GAGCCCCAGA CCCAGTGACG	1800
20	GGTCCCCAGG AGCCAAAGTT TATCCTCTGC TGAGTTCACG TGGAGGCAGC CCCCCAACTC	1860
	CCTCCTCATC AGGGCTCTGC CAATTGAGCA GAAGTGACAT AGGGGCCCCC AGGGACCTTC	1920
25	CCCCACTCCC CAGGCATGAA GTCATTGCTC CTGGGCCGAT GACATCTTTG TAGGAAGAGG	1980
	GCAAAACAGG TGTGGGGTGG AGGTGCAGGG TCTAGGGCCC CTCGGGGAGT TGGACCTGAT	2040
	GTTATGAGTC CTATTCCAGA TCTGATTGTC CATGGTTTGT GCAGACCCGA AGGAGGGAGG	2100
30	AGAGTGTGCA GGGTTGGAAT GGTCTCCCGG GCAAGCTTCC CAGCCTTACG CCCATTGCGT	2160
	TCTGTGCCCT GGCAGACCCA CAGTTCATCA AAGCCACCAT CGTGACACCA GACCAGGCTT	2220
35	ACGATGACAA GATCTACTAC TTCTCCGAG AGGACAATCC TGACAAGAAT CCTGAGGCTC	2280
	CTCTCAATGT GTCCCGTGTG GCCCAGTTGT GCAGGGTGAA CACGGGCGTG AGGGCTGCTG	2340
	GCTACGTGTC TGTGCATGAA TAGGCCTGAG TGAGGGTGAG TTCTGTGTGT CCGTGTGCAT	2400
40	GTAGAAGTTG TGTGGATGTA TGAGTGGGTC TGTGTCAGGG ACTGTGGGAG CAGCTGTGTG	2460
	TGCATGGAGC ATCATGTGTC TGTGTGTGGG TAAAGGTGGC TGAGCTCCTG TGCACGTATG	2520
	ATGGCGTGTG AGCGTGTGTA TGATGGGGTG TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG TGTGTTGCCT	2580
45	GTGTGAATGT GCTGTGCCAC GTATGTGGGT GCGTGAGTCA GTAAATGTGT GTCTGAGTCC	2640
	GTCTGCTCTG TGGGGACCTG GCACTCTCAC CTGCCCTGAC CCTGGGCACT GCTGGCCCTG	2700
50	GGCTCTGGAT CAGCCAGGCC TGCTTGCAGG AGTCTCATCT GGAGACCTGC CCTGAGTCCT	2760
	GGGGCACCCC CGGCAGGTCC TGGCCCCTCG CAGCCTGCCT TCCTCCTCTG GGCCCAAGTG	2820

TTGATATTGC TGGCAGTGGT TTCCTGGGGT GTGTGGGGAA GCCCCGGGCAG GTGCTGAGGG 2880
 GCCTCTTCTC CCCTCTACCC TTCCAGGGGG ACCAGGGTGG GGAAAGTTCA CTGTCAGTCT 2940
 5 CCAAGTGGAA CACTTTTCTG AAAGCCATGC TGGTATGCAG TGATGCTGCC ACCACAAGA 3000
 ACTTCAACAG GCTGCAAGAC GTCTTCTGTC TCCCTGACCC CAGCGGCCAG TGGAGGGACA 3060
 CCAGGGTCTA TGGTGTTC TCCAACCCCT GGTGAGTGGC CCTGTCTCTG GGGCCGGGGC 3120
 10 TGGCATTGGT TCAGTGTCCA GTAGGGACAG GAGGCCTTGG GCCCTGCTGA GGGCCTCCCT 3180
 GGTGTGGCAG GAGCAGGGGC TGCAGGCTCA AGAGGCTGGG CTGTTGCTGG GTGTGGGGTG 3240
 15 GGGGGACAGC CAGTGCATG TATGTACTGT TGTGTGAGTG AGTCTGCACT CATGGGTGTG 3300
 TGTGCATGCC CTATATGCAC ACTCATGACT GCACCTTGTGC CTGTGTGTCC CACCACCTGC 3360
 TTGTGCCGAG AGTGGACACT GGGCCCAGGA GGAAGCTGCT GAAGCATCTC TCGGGGAGCT 3420
 20 GGGTGCTATT ACACCTGCTC AGGCACTGCC TGAGCCCGAT AATTCACACT TCTTAATCAC 3480
 TCTCATTGAT TGAACACAG GCAGGCGGAA GTGTTGGGTG TGTGTGGGA GAGTTAGGGA 3540
 TAGAGTGGAG GAAGCCAAGA CCCTGCTCTG TGGCTCCTGG GTGAGTGGGT CCCCCAGGCT 3600
 25 GGGGAAGGGT TGGGGGTCTG GCCTCCTGGG GCATCAGCAC CCCACAGCCT GTGCCCAGGG 3660
 AGGGCTAGAG AACTGCTCAG CCTATGATGG GGTTCCTCCT GCCTTGGGGT TGGGTAGAGC 3720
 30 AGATGGCCTC TAGACTCAGT GATTCTGTAA CAGGATACAA GTTGTGGTT TTAATGTCA 3780
 GCACAAAGAA ATTAGGCTGA ACTCCTCTCC TTCCTCCTCT CCATCCCTCC CCATTTTCAG 3840
 TGGTGGTTGG CAACTCAGTG CCAGGCACAA GGCTGGCCTG GGTGAGTGA GGTGGATGGG 3900
 35 TGGGTCTTGG GCCCCCATT GAGCTGGTCT CCATGTCACT GCAGGAACCT CTCAGCCGTC 3960
 TGTGTGTATT CCCTCGGTGA CATTGACAAG GTCTTCCGTA CCTCCTCACT CAAGGGCTAC 4020
 CACTCAAGCC TTCCCAACCC GCGGCCTGGC AAGGTGAGCG TGACACCAGC CGTGGCCCAG 4080
 40 GCCCAGCCCT CTTTCTGCCT CACCTCCCAC CACCCACTG ACCTGGGCCT GCTCTCCTTG 4140
 CCCAGTGCCT CCCAGACCAG CAGCCGATAC CCACAGAGAC CTTCCAGGTG GCTGACCGTC 4200
 45 ACCCAGAGGT GCGCAGAGG GTGGAGCCCA TGGGGCCTCT GAAGACGCCA TTGTTCCACT 4260
 CTAAATACCA CTACCAGAAA GTGGCCGTCC ACCGCATGCA AGCCAGCCAC GGGGAGACCT 4320
 TTCATGTGCT TTACCTAACT ACAGGTGAGA GGCTACCCCG GGACCCTCAG TTTGCTTTGT 4380
 50 AAAACGGGC ATGAAAGGTG TAAGGAATAA TGTAGTTAAC ATCTGGTTGG ATCTTTACAT 4440

55

EP 0 892 047 A2

5 GTGGAAGGAA TAATTGAGTG ACTGGAGTTG TCAGGGGTTA ATGTGTGTGG GTGTGGAAGA 4500
 GCCAGGCAGG GAGAGCTTCC TGGAGGAGGT AGGGGCAAGA GGGAAAGGGG GATGGGAGAA 4560
 AAGCAAGCAC TGGGATTTGG AGGCGGAAAT CTGGAGAGTC TGAGCAAAGC CAGGTGCACC 4620
 TTTGGTCCAG ATGTCTGACT CAGGGAAGAA GATGGTAGGA AGAGACGTGG CAAATGAGGA 4680
 10 GGAGGGGCCT GAACCACAGG GATACTGGCC TCTGCCAGGC AGAATGAGGG AGTCAGGCCC 4740
 TGCGCCTGTC TTTGGGATTG TGCAGGTGAG AAGAAACATT TGAGGAGTTG ATGGGGCACA 4800
 AATTAGGTAT GGGGAAGGAG TTCCAGGGGG CAGAACCTTT GCCATCTCAC AGAGGACAGG 4860
 15 GGCAGCTTCT CTTCTTCCCT GGAGTAGGCC CTGCTGGGGG AAGCTGGGTG GAATGCCGTG 4920
 GGAGATGCTC CTGCTTTCTG GAAAGCCACA GGACACGGAG GAGCCAGTCC TGAGTTGGGT 4980
 TTGTGCGAGC TTCCCATGCC AGCTGCCCTC CTTGAGACTG GAAAGGGCCT CTAGCACCCC 5040
 20 TGGGGCCATT CAATTCAGGC CCAGGCGCCC AACCTCAGTT GTTCACATTC CCCATGTGAT 5100
 CTCCTGTTGC TGCTTCACCT TGGGACTGTC TCGGCTTTGG TGACCTTGTA GGAAACTGGA 5160
 ACCCCAGCAC CATTGTTTGG CTCCTGGAAG CCTTGGGGAG AGGAATTTCC CACAGGGCAG 5220
 25 GGCCTGGGTC CTGATTCCCT GCCTCTTTAC TCCCTATTCA TCCC GGCTAC ACCCTTGGGC 5280
 CCCCATCCTT GCTTGGCTCC AGTACTGGCT GGCACAGCTG TTGTGGTCAT CCAGGGATGG 5340
 30 CAGGGCACTG GGAACAGAA GAGAGAGGTC ACACAGTGCG GAACTGGGAG CAGGAGCTAG 5400
 GACAAGGAAG GCTGGACTTG GGCCATGGAT TCCCTTCCTG CAGACTTGGG AAGTGAGCAC 5460
 ACTTGAGTGA TTAGAGAAGG TGTCTTCGTT CTAAGGGCAG TGGAGGAGGC ACCATTTTGG 5520
 35 AGCCTGCATC ATTCGTATTT GGGCTAGATT GAAAAATAGA GCTTTCTAAG TCCTCTGCAG 5580
 AGAATGGGAG GCTCTCAAA CTGGGAGAAG TATTGGCTCT TTTCTGAGA ATTTTGCCAA 5640
 GGGTATGCTG TTAGTGGGCG TGGTTTGGA GAGTATAGG GCATTATGTC TGTGAAGGCA 5700
 40 GTGGCTGGGG TGGGGCCCTA TCAGGCCCAA GGAGCATCTG GCCACATCTC AGAGTCCACA 5760
 GATGAGGATC ACGGATGTGT AGAGGAAACA TCCTAGGCAG GCAATCATCT GACTGCTTTT 5820
 45 TTGGGGCAGG TGATGCCCTG GGAAATTGGG AGGGAGGGAG AGAGGGAGGT AGGCTATTCT 5880
 AGAAACTGGG AGAGCAGGTG AGGTAGGATT GGGAGGACCA GGGGTCAGGG TCCCCATTGG 5940
 TCCCTAATTG AGAACGGAGA GAGCATTGGT CTAGGAGGCA GGCAGCTCGG TTATAAGACC 6000
 50 TTGGGAACCT TTGATTAGA ATCCAAGATC CTTTTAGAT CTAGGATTTT ATAAAATTAA 6060
 GATATCCCCT AAGATCAAAT GCAACGTGGA GTCCTGAATT GGATCCTAGA ACAGAAGAAG 6120

55

EP 0 892 047 A2

GACATTTGTG GAAAACTAG TGAAATCCAA ATAAAGTCTG TAGTTTGTGTT AATAGTAATG 6180
 CACCAATGTC AGTTGCCTAG TTGTGACAAA TATACCGTGG TTATGTAAGA TGGTAACATT 6240
 5 AGGGGGAAGT GGAGAAGGGT AGATTGGAGC TCTCTGTACT ATCTTTGCAA CTTTCTGGG 6300
 AATCTAAAT TACTCCAAA TAAAAAAA ATGTATTTAA AGTAAATATA TTCCCTAAGA 6360
 10 GTCCAGGAGG CAGGGGAGTT GTAGAAGCAG CTGAGTGGTT GGGTCTGAC AGATTGGTT 6420
 CCAACTCGGT CTCTGCTGCT CACCAGCTGT GTGACCTTGA GCAAGTGGCT TAGCCTTTCT 6480
 GAGCCTGATT TCCTTATCTG TGGAGTGGG AAGATGACAG CCACCTCGCA GGGCTGTGGA 6540
 15 GGGTTAAACG AGGTGATGCA TGGACAGCAG CCGCACTGAC CTTGCTGGTG TGGGGCTCCT 6600
 GCTTCTGTTT TTCCCGTGCA GCCTTGGGAA TGTGGAGGC CGTATCCAGG GACCCCTGGG 6660
 CCTCCTGGGA TGGCCTCTCT GGATCAGCCT TGAAGGTTT CAGGCTGCCC TTAGGCTCCC 6720
 20 ACATTCTTCC CAGTCACGC TCTCCTCGCC CTGCCCACAC CAGTCTGTG ACCCTTGCCT 6780
 GAGTTGTGAC TTCCACCCC TCCCGGCCT AGAGGAAAGC TGCCTGGCCC CTCAGTGGGA 6840
 CTCCCGCCCA CTGACCCTCT GTCCACCATA CACAGACAGG GGCCTATCC ACAAGGTGGT 6900
 25 GGAACCGGGG GAGCAGGAGC ACAGCTTCGC CTTCAACATC ATGGAGATCC AGCCCTTCCG 6960
 CCGCGCGGCT GCCATCCAGA CCATGTCGCT GGATGCTGAG CGGGTGAGCC TTCCCCACT 7020
 30 GCGTCCCATG GGCTATGCAG TGACTGCAGC TGAGGACAGG GCTCCTTTGC ATGTGATTTG 7080
 TGTGTTCTTT TAAGAGCTTC TAGGCCTTAG GGCCTGGACA TTTAGGACTG AGTGTGGGT 7140
 GGGGCCCCGG CCTGACCCAA TCCTGCTGTC CTTCCAGAGG AAGCTGTATG TGAGCTCCCA 7200
 35 GTGGGAGGTG AGCCAGGTGC CCCTGGACCT GTGTGAGGTC TATGGCGGGG GCTGCCACGG 7260
 TTGCCTCATG TCCCGAGACC CTTACTGCGG CTGGGACCAG GGCCGCTGCA TCTCCATCTA 7320
 40 CAGTCCGAA CGGTACGTTG GCCGGGATCC CTCCTCCCT GGGACAAGGT GGGCATGGGA 7380
 CAGGGGGAGG TGTGTGCGG CTGGAAGAGG TGGCGTACT GGGCCTTTCT TGTGGGACCT 7440
 CCTCTCTACT GGAAGTGCAC TAGGGGTAAG GATATGAGGG TCAGGTCTGC AGCCTTGTAT 7500
 45 CTGCTGATCC TCTTCTGTC TTCCACTCC AGGTCAAGTC TGCAATCCAT TAATCCAGCC 7560
 GAGCCACACA AGGAGTGTCC CAACCCCAA CCAGGTACCT GATCTGGCCC TGCTGGCGGC 7620
 50 TGTGGCCCAA TGAGTGGGT ACTGCCCTGC CCTGATTGTC CTGGTCTGAG GGAAACATGG 7680
 CCTGTCTCTG TGGGCCCCAG GTACATGGGG CAGGATACAG TCCTGCAGAG GGAGCCCTCT 7740

55

EP 0 892 047 A2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

TGGTGGGATG AGCGAGACGG GAGAAAAAAG GAGGACGCTG AGGGCTGGGT TCCCCACGTT 7800
CATTGAGAAAG CCTTGTCTCTG GGATCCCAGT CGGTGGGGAG GACACATCCT CCCCTGGGAG 7860
CTCTTTGTCC CTCCTCACGG CTGCTTCCCC ACTGCCTCCC CAGACAAGGC CCCACTGCAG 7920
AAGGTTTCCC TGGCCCCAAA CTCTCGCTAC TACCTGAGCT GCCCCATGGA ATCCCGCCAC 7980
GCCACCTACT CATGGCGCCA CAAGGAGAAC GTGGAGCAGA GCTGCGAACC TGGTCACCAG 8040
AGCCCCAACT GCATCCTGTT CATCGAGAAC CTCACGGCGC AGCAGTACGG CCACTACTTC 8100
TGCAGAGGCC AGGAGGGCTC TACTTCCGC GAGGCTCAGC ACTGGCAGCT GCTGCCCGAG 8160
GACGGCATCA TGGCCGAGCA CCTGCTGGGT CATGCCTGTG CCCTGGCCGC CTCCTCTGCG 8220
CTGGGGGTGC TGCCCACT CACTCTTGGC TTGCTGGTCC ACTAGGGCCT CCCGAGGCTG 8280
GGCATGCCTC AGGCTTCTGC AGCCCAGGGC ACTAGAACGT CTCACACTCA GAGCCGGCTG 8340
GCCCCGGAGC TCCTTGCTG CCACTTCTTC CAGGGGACAG AATAACCCAG TGGAGGATGC 8400
CAGGCCTGGA GACGTCCAGC CGCAGGCGGC TGCTGGGCCC CAGGTGGCGC ACGGATGGTG 8460
AGGGGCTGAG AATGAGGGCA CCGACTGTGA AGCTGGGGCA TCGATGACCC AAGACTTTAT 8520
CTTCTGGAAA ATATTTTCA GACTCCTCAA ACTTGACTAA ATGCAGCGAT GCTCCAGCC 8580
CAAGAGCCCA TGGGTGGGG AGTGGGTTTG GATAGGAGAG CTGGGACTCC ATCTCGACCC 8640
TGGGGCTGAG GCCTGAGTCC TTCTGGACTC TTGGTACCCA CATTGCCTCC TTCCCCTCCC 8700
TCTCTCATGG CTGGGTGGCT GGTGTCTCTG AAGACCCAGG GCTACCCTCT GTCCAGCCCT 8760
GTCCTCTGCA GCTCCCTCTC TGGTCTGGG TCCCACAGGA CAGCCGCTT GCATGTTTAT 8820
TGAAGGATGT TTGCTTTCCG GACGGAAGGA CGAAAAAGC TCTGAAAAA AAAAAAAAAA 8880
AAAAAAA 8888

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 42:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 6622 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..6622

EP 0 892 047 A2

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 42:

	GATATCATGG AGATAATTAA AATGATAACC ATCTCGCAAA TAAATAAGTA TTTTACTGTT	60
5	TTCGTAACAG TTTTGTAAATA AAAAAACCTA TAAATATGAA ATTCTTAGTC AACGTTGCCC	120
	TTGTTTTTAT GGTCTGTATAC ATTTCTTACA TCTATGCGGA TCGATGGGGA TCCGCCCAGG	180
10	GCCACCTAAG GAGCGGACCC CGCATCTTCG CCGTCTGGAA AGGCCATGTA GGGCAGGACC	240
	GGGTGGACTT TGGCCAGACT GAGCCGCACA CGGTGCTTTT CCACGAGCCA GGCAGCTCCT	300
	CTGTGTGGGT GGGAGGACGT GGCAAGGTCT ACCTCTTTGA CTTCCCCGAG GGCAAGAACG	360
15	CATCTGTGCG CACGGTGAAT ATCGGCTCCA CAAAGGGGTC CTGTCTGGAT AAGCGGGACT	420
	GCGAGAACTA CATCACTCTC CTGGAGAGGC GGAGTGAGGG GCTGCTGGCC TGTGGCACCA	480
20	ACGCCCCGCA CCCAGCTGC TGGAACTGG TGAATGGCAC TGTGGTGCCA CTTGGCGAGA	540
	TGAGAGGCTA TGCCCCCTTC AGCCCGACG AGAACTCCCT GGTTCGTGTT GAAGGGGACG	600
	AGGTGTATTC CACCATCCGG AAGCAGGAAT ACAATGGGAA GATCCCTCGG TTCCGCCGCA	660
25	TCCGGGGCGA GAGTGAGCTG TACACCAGTG ATACTGTCAT GCAGAACCCA CAGTTCATCA	720
	AAGCCACCAT CGTGACACAA GACCAGGCTT ACGATGACAA GATCTACTAC TTCTTCCGAG	780
	AGGACAATCC TGACAAGAAT CCTGAGGCTC CTCTCAATGT GTCCCGTGTG GCCCAGTTGT	840
30	GCAGGGGGGA CCAGGGTGGG GAAAGTTCAC TGTCACTCTC CAAGTGGAAC ACTTTTCTGA	900
	AAGCCATGCT GGTATGCAGT GATGTGCGCA CCAACAAGAA CTTCAACAGG CTGCAAGACG	960
35	TCTTCCTGCT CCCTGACCCC AGCGGCCAGT GGAGGGACAC CAGGGTCTAT GGTGTTTTCT	1020
	CCAACCCCTG GAACTACTCA GCCGTCTGTG TGTATTCCCT CGGTGACATT GACAAGGTCT	1080
	TCCGTACCTC CTCACTCAAG GGCTACCACT CAAGCCTTCC CAACCCGCGG CCTGGCAAGT	1140
40	GCCTCCGAGA CCAGCAGCCG ATACCCACAG AGACCTTCCA GGTGGCTGAC CGTCACCCAG	1200
	AGGTGGCGCA GAGGGTGGAG CCCATGGGGC CTCTGAAGAC GCCATTGTTC CACTCTAAAT	1260
	ACCACTACCA GAAAGTGGCC GTTCACCGCA TGCAAGCCAG CCACGGGGAG ACCTTTCATG	1320
45	TGCTTTACCT AACTACAGAC AGGGGCACTA TCCACAAGGT GGTGGAACCG GGGGAGCAGG	1380
	AGCACAGCTT CGCCTTCAAC ATCATGGAGA TCCAGCCCTT CCGCCGCGCG GCTGCCATCC	1440
50	AGACCATGTC GCTGGATGCT GAGCGGAGGA AGCTGTATGT GAGCTCCCAG TGGGAGGTGA	1500
	GCCAGGTGCC CCTGGACCTG TGTGAGGTCT ATGGCGGGG CTGCCACGGT TGCCTCATGT	1560

55

EP 0 892 047 A2

CCGAGACCC CTACTGCGGC TGGGACCAGG GCCGCTGCAT CTCCATCTAC AGCTCCGAAC 1620
 GGTCACTGCT GCAATCCATT AATCCAGCCG AGCCACACAA GGAGTGTCCT AACCCCAAAC 1680
 5 CAGACAAGGC CCCACTGCAG AAGGTTTCCC TGGCCCCAAA CTCTCGCTAC TACCTGAGCT 1740
 GCCCCATGGA ATCCCGCCAC GCCACCTACT CATGGCGCCA CAAGGAGAAC GTGGAGCAGA 1800
 10 GCTGCGAACC TGGTCACCAG AGCCCCAACT GCATCCTGTT CATCGAGAAC CTCACGGCGC 1860
 AGCAGTACGG CCACTACTTC TGCAGAGGCC AGGAGGGCTC CTACTTCCGC GAGGCTCAGC 1920
 ACTGGCAGCT GTGCCCCGAG GACGGCATCA TGGCCGAGCA CCTGCTGGGT CATGCCTGTG 1980
 15 CCCTGGCTGC CTGAATTGGA AGCTTGGAGT CGACTCTGCT GAAGAGGAGG AAATTCTCCT 2040
 TGAAGTTTCC CTGGTGTTC AAGTAAAGGA GTTTCACCA GACGCACCTC TGTTCACTGG 2100
 TCCGGCGTAT TAAACACGA TACATTGTTA TTAGTACATT TATTAAGCGC TAGATTCTGT 2160
 20 GCGTTGTGTA TTTACAGACA ATTGTTGTAC GTATTTTAAT AATTCATTAA ATTTATAATC 2220
 TTTAGGGTGG TATGTTAGAG CGAAATCAA ATGATTTTCA GCGTCTTTAT ATCTGAATTT 2280
 25 AAATATTAAA TCCTCAATAG ATTTGTAAAA TAGGTTTCGA TTAGTTTCAA ACAAGGGTTG 2340
 TTTTCCGAA CCGATGGCTG GACTATCTAA TGGATTTTCG CTCAACGCCA CAAACTTGC 2400
 CAAATCTTGT AGCAGCAATC TAGCTTTGTC GATATTCGTT TGTGTTTTGT TTTGTAATAA 2460
 30 AGGTTGACG TCGTTCAAAA TATTATGCGC TTTTGTATTT CTTTCATCAC TGTCGTTAGT 2520
 GTACAATTGA CTCGACGTAA ACACGTAA TAAAGCCTGG ACATATTAA CATCGGGCGT 2580
 35 GTTAGCTTTA TTAGGCCGAT TATCGTCGTC GTCCCAACCC TCGTCGTTAG AAGTTGCTTC 2640
 CGAAGACGAT TTTGCCATAG CCACACGACG CCTATTAATT GTGTCGGCTA ACACGTCCGC 2700
 GATCAAATTT GTAGTTGAGC TTTTGGAAAT TATTTCTGAT TGCGGGCGTT TTTGGGCGGG 2760
 40 TTTCAATCTA ACTGTGCCCG ATTTTAATTC AGACAACACG TTAGAAAGCG ATGGTGACAG 2820
 CGGTGGTAAC ATTTACAGACG GCAAATCTAC TAATGGCGGC GGTGGTGGAG CTGATGATAA 2880
 45 ATCTACCATC GGTGGAGGCG CAGGCGGGGC TGGCGGCGGA GGCGGAGGCG GAGGTGGTGG 2940
 CGGTGATGCA GACGGCGGTT TAGGCTCAA TGTCTCTTT CAGGCAACAC AGTCGGCACC 3000
 TCAACTATTG TACTGGTTTC GGGCGTATGG TGCACTCTCA GTACAATCTG CTCTGATGCC 3060
 50 GCATAGTTAA GCCAGCCCCG ACACCCGCCA ACACCCGCTG ACGCGCCCTG ACGGGCTTGT 3120
 CTGCTCCCGG CATCCGCTTA CAGACAAGCT GTGACCGTCT CCGGGAGCTG CATGTGTCAG 3180

55

EP 0 892 047 A2

	AGGTTTTTCAC CGTCATCACC GAAACGCGCG AGACGAAAGG GCCTCGTGAT ACGCCTATTT	3240
	TTATAGGTTA ATGTCATGAT AATAATGGTT TCTTAGACGT CAGGTGGCAC TTTTCGGGGA	3300
5	AATGTGCGCG GAACCCCTAT TTGTTTATTT TTCTAAATAC ATTCAAATAT GTATCCGCTC	3360
	ATGAGACAAT AACCCGTGATA AATGCTTCAA TAATATTGAA AAAGGAAGAG TATGAGTATT	3420
	CAACATTTCG GTGTCGCCCT TATTCCTTTT TTGCGGCAT TTGCTTCC TGTTTTGTCT	3480
10	CACCCAGAAA CGCTGGTGAA AGTAAAAGAT GCTGAAGATC AGTTGGGTGC ACGAGTGGGT	3540
	TACATCGAAC TGGATCTCAA CAGCGGTAAG ATCCTTGAGA GTTTTCGCCC CGAAGAACGT	3600
15	TTTCCAATGA TGAGCACTTT TAAAGTTCTG CTATGTGGCG CGGTATTATC CCGTATTGAC	3660
	GCCGGGCAAG AGCAACTCGG TCGCCGCATA CACTATTCTC AGAATGACTT GGTGAGTAC	3720
	TCACCACTCA CAGAAAAGCA TCTTACGGAT GGCATGACAG TAAGAGAATT ATGCAGTGCT	3780
20	GCCATAACCA TGAGTGATAA CACTGCGGCC AACTTACTTC TGACAACGAT CGGAGGACCG	3840
	AAGGAGCTAA CCGCTTTTTT GCACAACATG GGGGATCATG TAACTCGCCT TGATCGTTGG	3900
	GAACCGGAGC TGAATGAAGC CATACCAAAC GACGAGCGTG ACACCACGAT GCCTGTAGCA	3960
25	ATGGCAACAA CGTTGCGCAA ACTATTAACT GGCGAACTAC TTAATCTAGC TTCCCGGCAA	4020
	CAATTAATAG ACTGGATGGA GGCGGATAAA GTTGCAGGAC CACTTCTGCG CTCGGCCCTT	4080
30	CCGGCTGGCT GGTTTATTGC TGATAAATCT GGAGCCGGTG AGCGTGGGTC TCGCGGTATC	4140
	ATTGCAGCAC TGGGGCCAGA TGGTAAGCCC TCCCGTATCG TAGTTATCTA CACGACGGGG	4200
	AGTCAGGCAA CTATGGATGA ACGAAATAGA CAGATCGCTG AGATAGGTGC CTCACTGATT	4260
35	AAGCATTGGT AACTGTCAGA CCAAGTTTAC TCATATATAC TTTAGATTGA TTTAAACTT	4320
	CATTTTTAAT TTTAAAGGAT CTAGGTGAAG ATCCTTTTTG ATAATCTCAT GACCAAAATC	4380
	CCTTAACGTG AGTTTTCGTT CCACTGAGCG TCAGACCCCG TAGAAAAGAT CAAAGGATCT	4440
40	TCTTGAGATC CTTTTTTTCT GCGCGTAATC TGCTGCTTGC AAACAAAAAA ACCACCGCTA	4500
	CCAGCGGTGG TTTGTTTGCC GGATCAAGAG CTACCAACTC TTTTCCGAA GGTAAGTGGC	4560
45	TTCAGCAGAG CGCAGATACC AAATACTGTT CTTCTAGTGT AGCCGTAGTT AGGCCACCAC	4620
	TTCAAGAACT CTGTAGCACC GCCTACATAC CTCGCTCTGC TAATCCTGTT ACCAGTGGCT	4680
	GCTGCCAGTG GCGATAAGTC GTGTCTTACC GGGTTGGAAT CAAGACGATA GTTACCGGAT	4740
50	AAGGCGCAGC GGTGCGGCTG AACGGGGGGT TCGTGACAC AGCCAGCTT GGAGCGAACG	4800
	ACCTACACCG AACTGAGATA CCTACAGCGT GAGCTATGAG AAAGCGCCAC GCTTCCCGAA	4860

55

EP 0 892 047 A2

	GGGAGAAAGG	CGGACAGGTA	TCCGGTAAGC	GGCAGGGTCG	GAACAGGAGA	GCGCACGAGG	4920
	GAGCTTCCAG	GGGAAACGC	CTGGTATCTT	TATAGTCCTG	TCGGGTTTCG	CCACCTCTGA	4980
5	CTTGAGCGTC	GATTTTTGTG	ATGCTCGTCA	GGGGGGCGGA	GCCTATGGAA	AAACGCCAGC	5040
	AACGCGGCCT	TTTTACGGTT	CCTGGCCTTT	TGCTGGCCTT	TTGCTCACAT	GTTCCTTCCT	5100
10	GCGTTATCCC	CTGATTCTGT	GGATAACCGT	ATTACCGCCT	TTGAGTGAGC	TGATACCGCT	5160
	CGCCGCAGCC	GAACGACCGA	GCGCAGCGAG	TCAGTGAGCG	AGGAAGCATC	CTGCACCATC	5220
	GTCTGCTCAT	CCATGACCTG	ACCATGCAGA	GGATGATGCT	CGTGACGGTT	AACGCCTCGA	5280
15	ATCAGCAACG	GCTTGCCGTT	CAGCAGCAGC	AGACCATTTT	CAATCCGCAC	CTCGCGGAAA	5340
	CCGACATCGC	AGGCTTCTGC	TTCAATCAGC	GTGCCGTCGG	CGGTGTGCAG	TTCAACCACC	5400
20	GCACGATAGA	GATTCCGGAT	TTCGGCGCTC	CACAGTTTCG	GGTTTTCGAC	GTTCAGACGT	5460
	AGTGTGACGC	GATCGGTATA	ACCACCACGC	TCATCGATAA	TTTCACCGCC	GAAAGGCGCG	5520
	GTGCCGCTGG	CGACCTGCGT	TTCAACCCTGC	CATAAAGAAA	CTGTTACCCG	TAGGTAGTCA	5580
25	CGCAACTCGC	CGCACATCTG	AACTTCAGCC	TCCAGTACAG	CGCGGCTGAA	ATCATCATTA	5640
	AAGCGAGTGG	CAACATGGAA	ATCGCTGATT	TGTGTAGTCG	GTTTATGCAG	CAACGAGACG	5700
	TCACGGAAAA	TGCCGCTCAT	CGCCACATA	TCCTGATCTT	CCAGATAACT	GCCGTCACCTC	5760
30	CAACGCAGCA	CCATCACCGC	GAGGCGGTTT	TCTCCGGCGC	GTAAAAATGC	GCTCAGGTCA	5820
	AATTCAGACG	GCAAACGACT	GTCCTGGCCG	TAACCGACCC	AGCGCCCGTT	GCACCACAGA	5880
35	TGAAACGCCG	AGTTAACGCC	ATCAAAAATA	ATTCGCGTCT	GGCCTTCCTG	TAGCCAGCTT	5940
	TCATCAACAT	TAAATGTGAG	CGAGTAACAA	CCCCTCGGAT	TCTCCGTGGG	AACAAACGGC	6000
	GGATTGACCG	TAATGGGATA	GGTCACGTTG	GTGTAGATGG	GCGCATCGTA	ACCGTGACATC	6060
40	TGCCAGTTTG	AGGGGACGAC	GACAGTATCG	GCCTCAGGAA	GATCGCACTC	CAGCCAGCTT	6120
	TCCGGCACCG	CTTCTGGTGC	CGGAAACCAG	GCAAAGCGCC	ATTCGCCATT	CAGGCTGCGC	6180
45	AACTGTTGGG	AAGGGCGATC	GGTGCGGGCC	TCTTCGCTAT	TACGCCAGCT	GGCGAAAGGG	6240
	GGATGTGCTG	CAAGGCGATT	AAGTTGGGTA	ACGCCAGGGT	TTTCCCAGTC	ACGACGTTGT	6300
	AAAACGACGG	GATCTATCAT	TTTTAGCAGT	GATTCTAATT	GCAGCTGCTC	TTTGATACAA	6360
50	CTAATTTTAC	GACGACGATG	CGAGCTTTTA	TTCAACCGAG	CGTGCATGTT	TGCAATCGTG	6420
	CAAGCGTTAT	CAATTTTCA	TTATCGTATT	GTTGCACATC	AACAGGCTGG	ACACCACGTT	6480
55							

GAACTCGCCG CAGTTTTGCG GCAAGTTGGA CCCGCCGCGC ATCCAATGCA AACTTTCCGA 6540
 CATTCTGTTG CCTACGAACG ATTGATTCTT TGTCCATTGA TCGAAGCGAG TGCCTTCGAC 6600
 TTTTTCGTGT CCAGTGTGGC TT 6622

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 43:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 31 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: exon
- (B) LAGE: 1..31

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 43:

CCGGATCCGC CCAGGGCCAC CTAAGGAGCG G 31

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 44:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 29 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 44:

CTGAATTGAG GAGCCAGGGC ACAGGCATG 29

Patentansprüche

1. Semaphorin enthaltend eine charakteristische Sema-Domäne, dadurch gekennzeichnet, daß das Protein ein N-terminales Signalpeptid und im C-terminalen Bereich eine Immunglobulin-ähnliche Domäne und eine Transmembrandomäne aufweist, wobei das Semaphorin als Semaphorin vom Typ L (SemaL) bezeichnet wird und Derivate des Semaphorins vom Typ L
2. Semaphorin nach Anspruch 1, wobei das Protein (humanes Semaphorin vom Typ L (H-SemaL)) die Aminosäuresequenz SEQ ID NO. 3 hat.

3. Semaphorin nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2, wobei das Protein im Bereich der Sema-Domäne eine Aminosäureidentität von mindestens 40 % im Bezug auf die Sema-Domäne von H-SemaL aufweist.
- 5 4. Semaphorin nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, wobei das Protein die partielle Aminosäuresequenz SEQ ID NO. 4 enthält (murines Semaphorin (M-SemaL)).
5. Nukleinsäure enthaltend eine Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 kodiert sowie Derivate derselben.
- 10 6. Nukleinsäure nach Anspruch 5, wobei besagte Nukleinsäure-Sequenz ein Semaphorin L Gen ist.
7. Nukleinsäure nach einem oder mehreren der Ansprüche 5 und 6, wobei besagte Nukleinsäure-Sequenz das Gen von H-SemaL enthält.
- 15 8. Nukleinsäure nach Anspruch 5, wobei besagte Nukleinsäure-Sequenz die cDNA eines Semaphorins vom Typ L enthält.
9. Nukleinsäure nach Anspruch 8, wobei die cDNA die cDNA von H-SemaL ist.
- 20 10. Nukleinsäure nach Anspruch 8, wobei die cDNA die cDNA von M-SemaL ist.
11. Verfahren zur Herstellung eines Semaphorins vom Typ L gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L oder ein Derivat derselben kodiert, in einen Expressionsvektor kloniert und exprimiert wird.
- 25 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, wobei für die Expression eine eukaryotische Zelle verwendet wird.
13. Verwendung eines Semaphorins vom Typ L oder eines Derivats desselben oder einer Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L kodiert oder eines Derivats derselben zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prävention von immunologischen Erkrankungen verwendet werden kann.
- 30 14. Verwendung einer Nukleinsäure-Sequenz oder eines Derivats derselben nach Anspruch 13 in der Gentherapie.
15. Verwendung eines Semaphorins vom Typ L oder einer Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L kodiert in einem Verfahren zur Identifizierung von immunmodulierenden Wirkstoffen.
- 35 16. Verfahren zur Identifizierung von immunmodulierenden Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Semaphorin vom Typ L unter definierten Bedingungen mit einem zu untersuchenden Wirkstoff inkubiert wird, parallel ein zweiter Ansatz ohne den zu untersuchenden Wirkstoff, aber unter ansonsten gleichen Bedingungen durchgeführt wird und dann die inhibierende bzw. aktivierende Wirkung des zu untersuchenden Wirkstoffs bestimmt wird.
- 40 17. Verfahren zur Identifizierung von immunmodulierenden Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Nukleinsäure-Sequenz, die für ein Semaphorin vom Typ L kodiert unter definierten Bedingungen und in Gegenwart eines zu untersuchenden Wirkstoffs exprimiert wird und das Ausmaß der Expression bestimmt wird.
- 45 18. Verfahren zur Herstellung einer Nukleinsäure, die für ein Semaphorin vom Typ L kodiert, wobei diese Nukleinsäure mit Hilfe der Polymerase Ketten Reaktion unter Verwendung von spezifischen Primern amplifiziert wird.
19. Semaphorin Antikörper, dadurch gekennzeichnet, daß er entweder das Epitop von H-SemaL, das den Aminosäuren 179-378 in SED ID NO: 4 entspricht, erkennt oder daß er das Epitop von H-SemaL, das den Aminosäuren 480-666 in SED ID NO: 4 entspricht, erkennt.
- 50 20. Verfahren zur Herstellung eines Semaphorin Antikörpers nach Anspruch 19, wobei die Epitope als Fusionsproteine mit einem Epitop-Tag exprimiert und über dieses Epitop-Tag aufgereinigt werden und die aufgereinigten Fusionsproteine zur Immunisierung verwendet werden.
- 55

Fig. 1

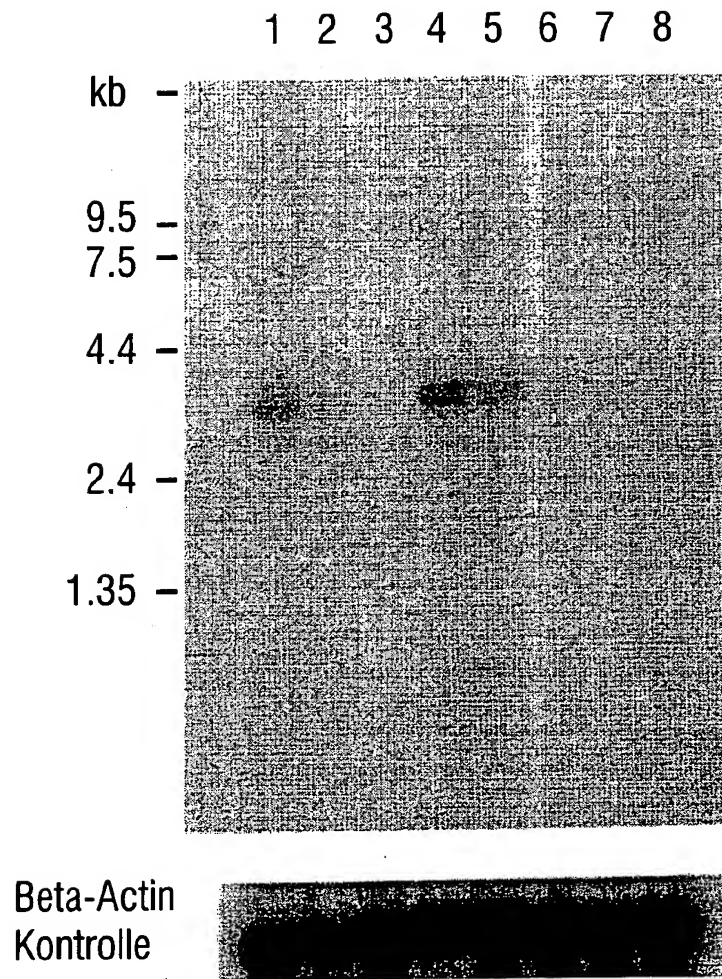
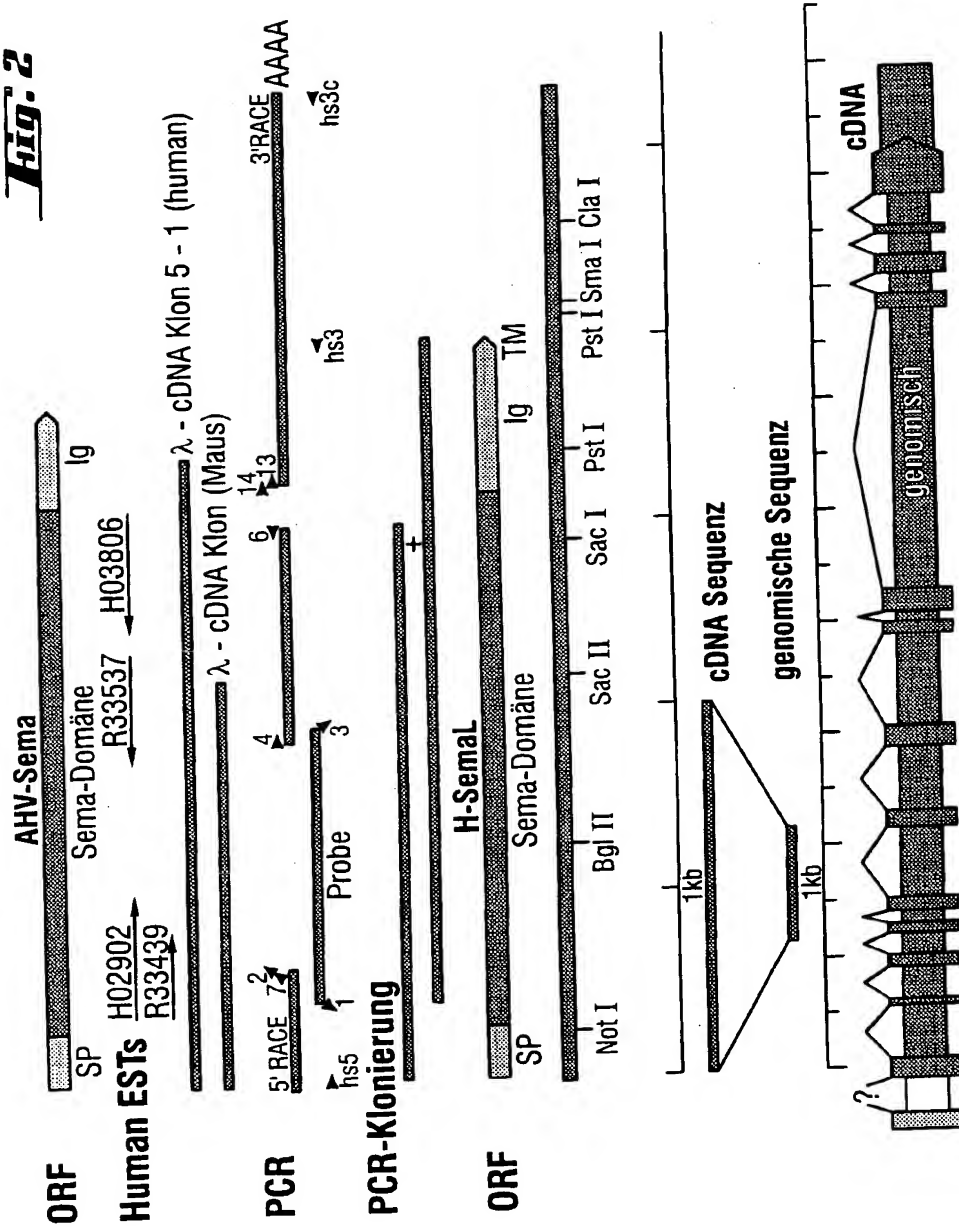


Fig. 2

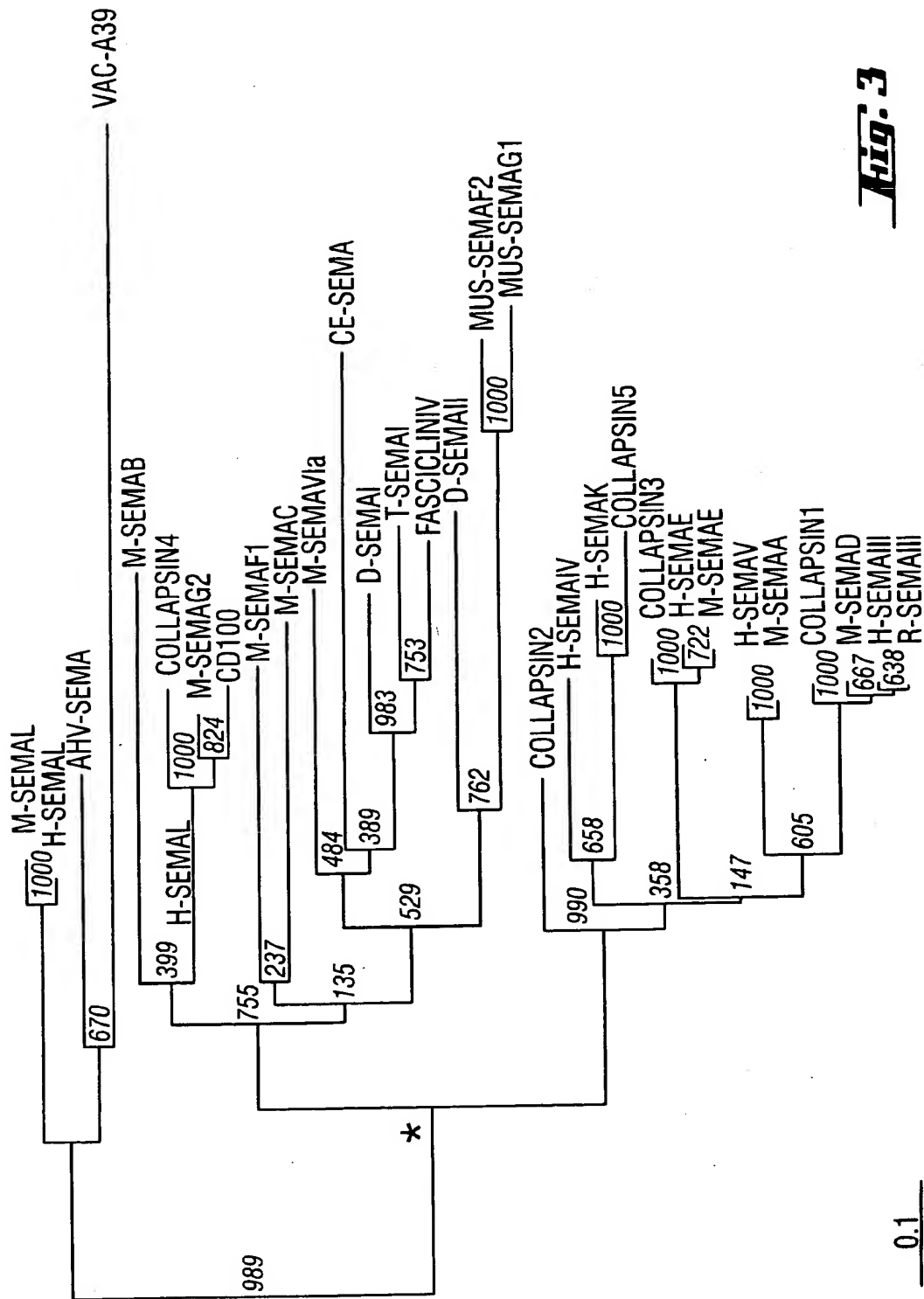


Fig. 3

0.1

Fig. 4a (U937)

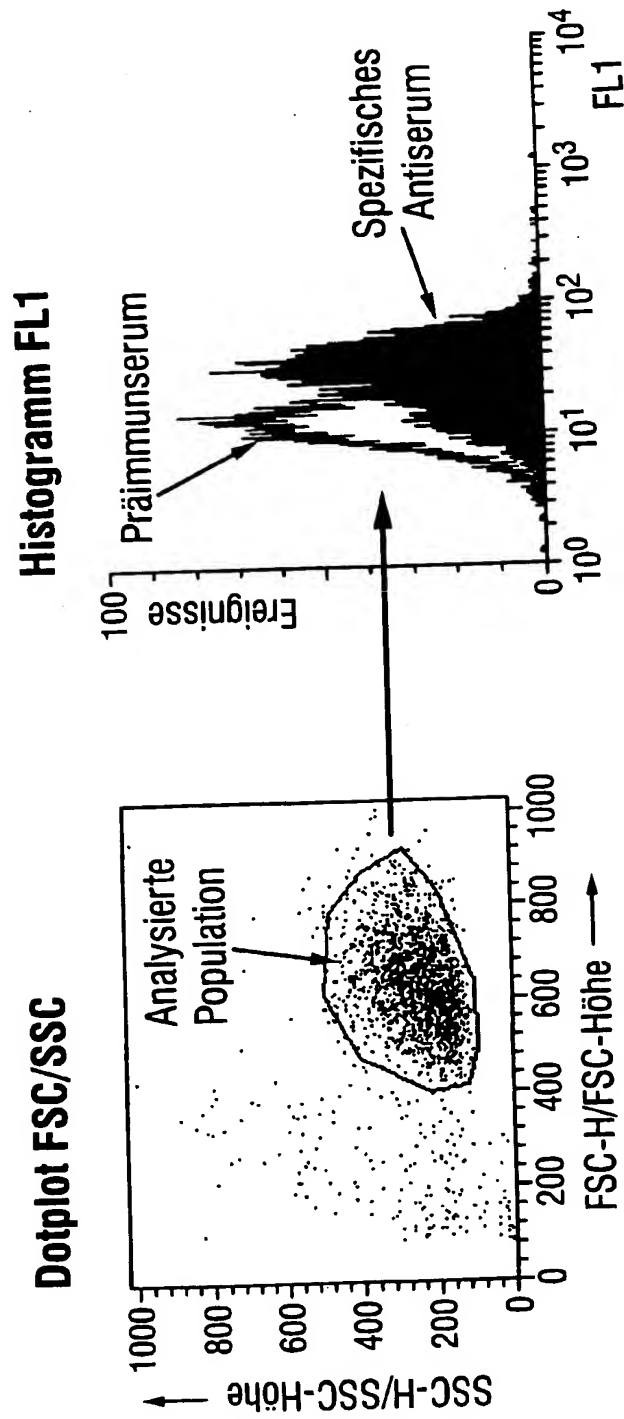


Fig. 4b (THP-1)

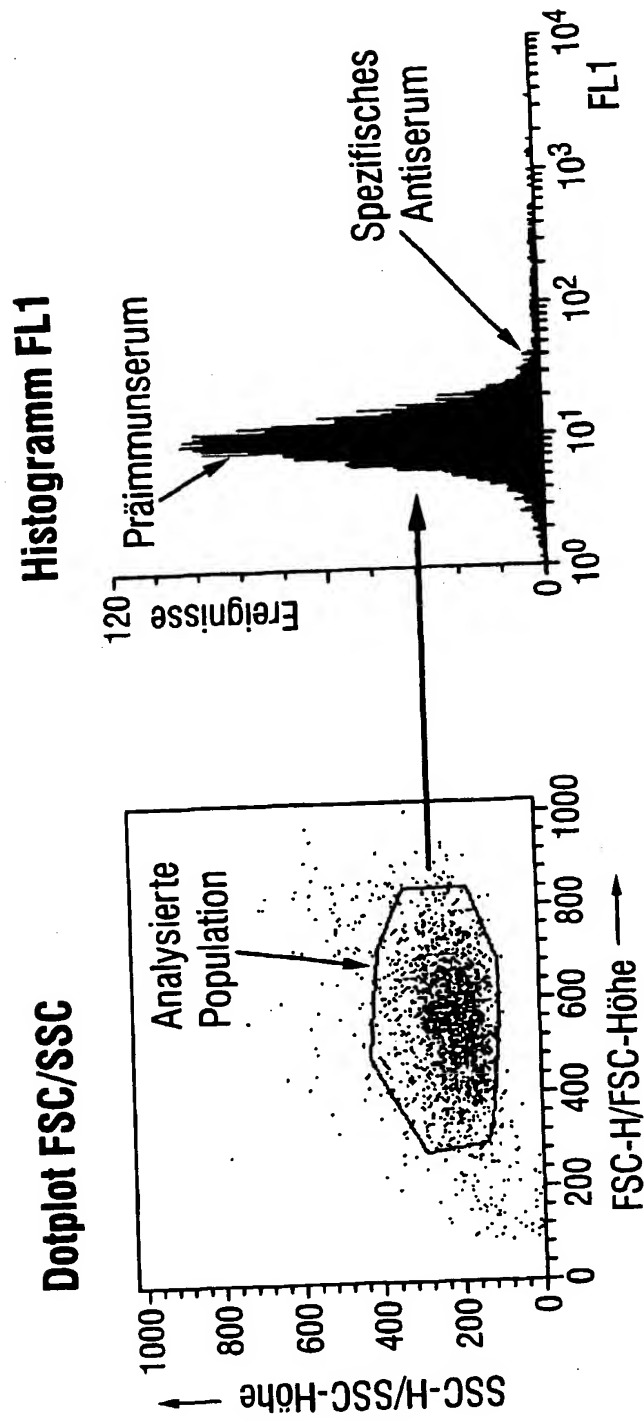


Fig. 4c (K562)

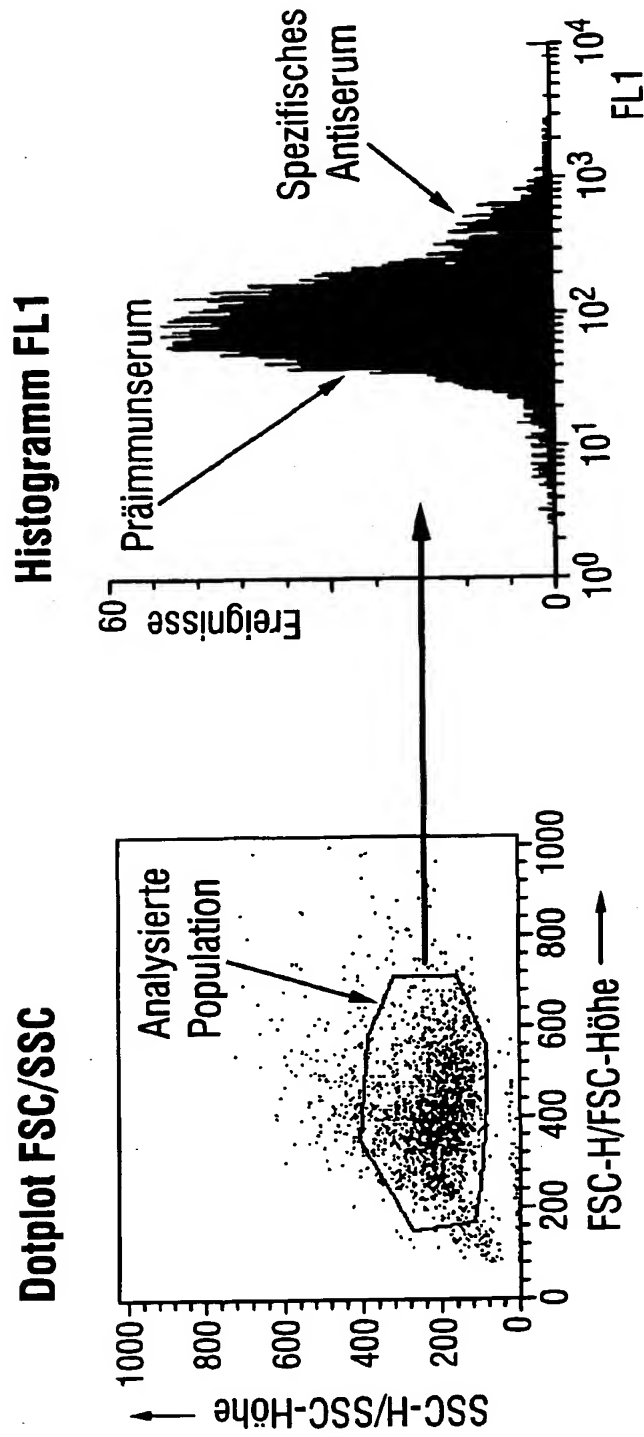


Fig. 4d (L-428)

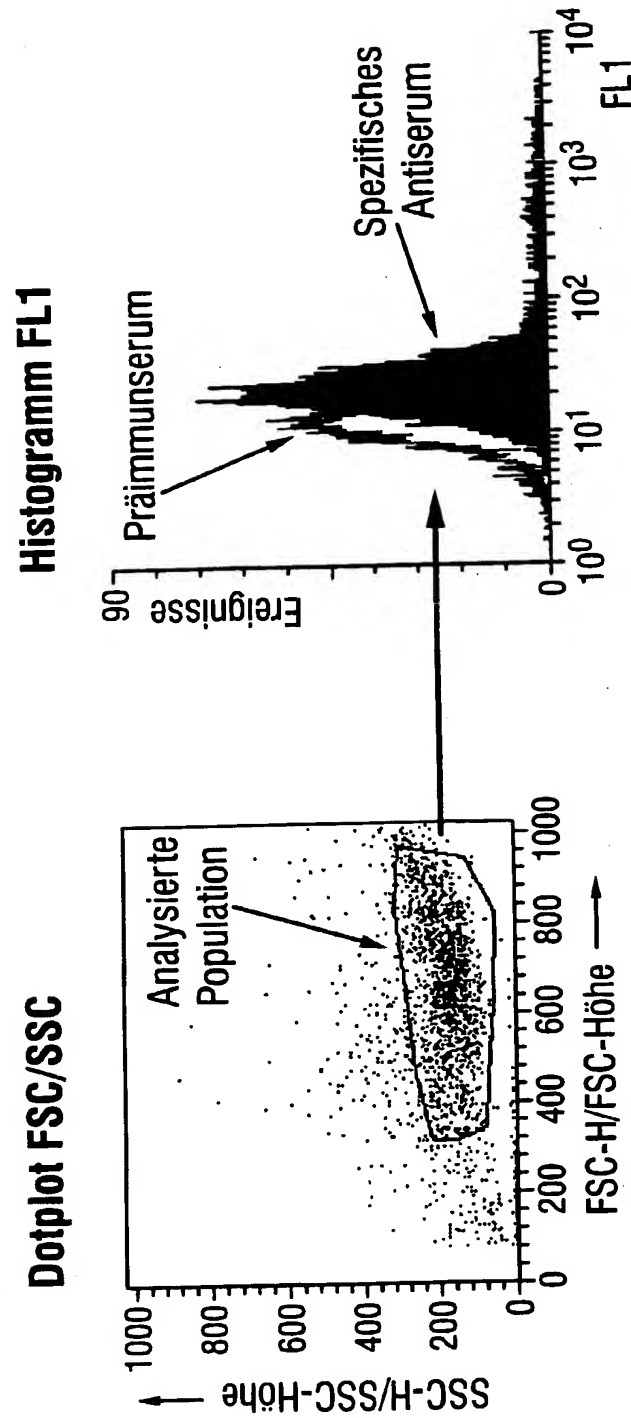


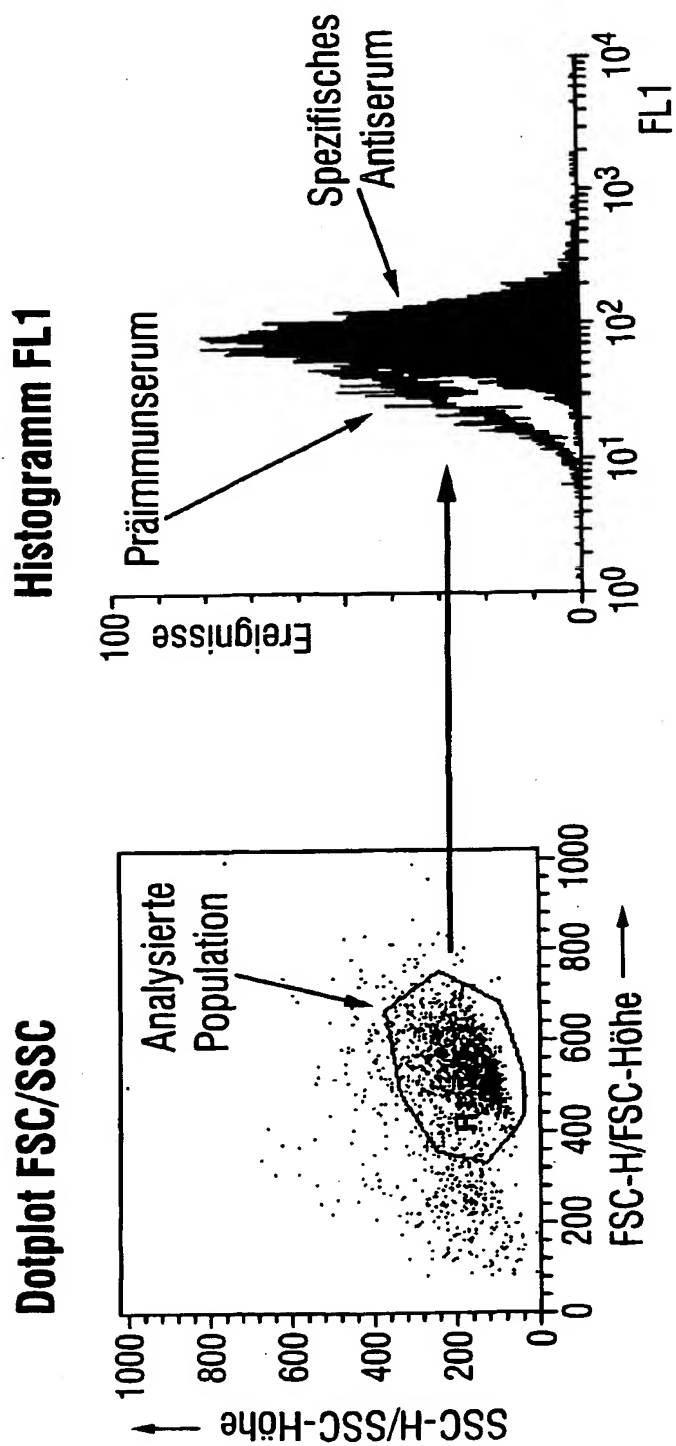
Fig. 4e (Jurkat)

Fig. 4f (Daudi)

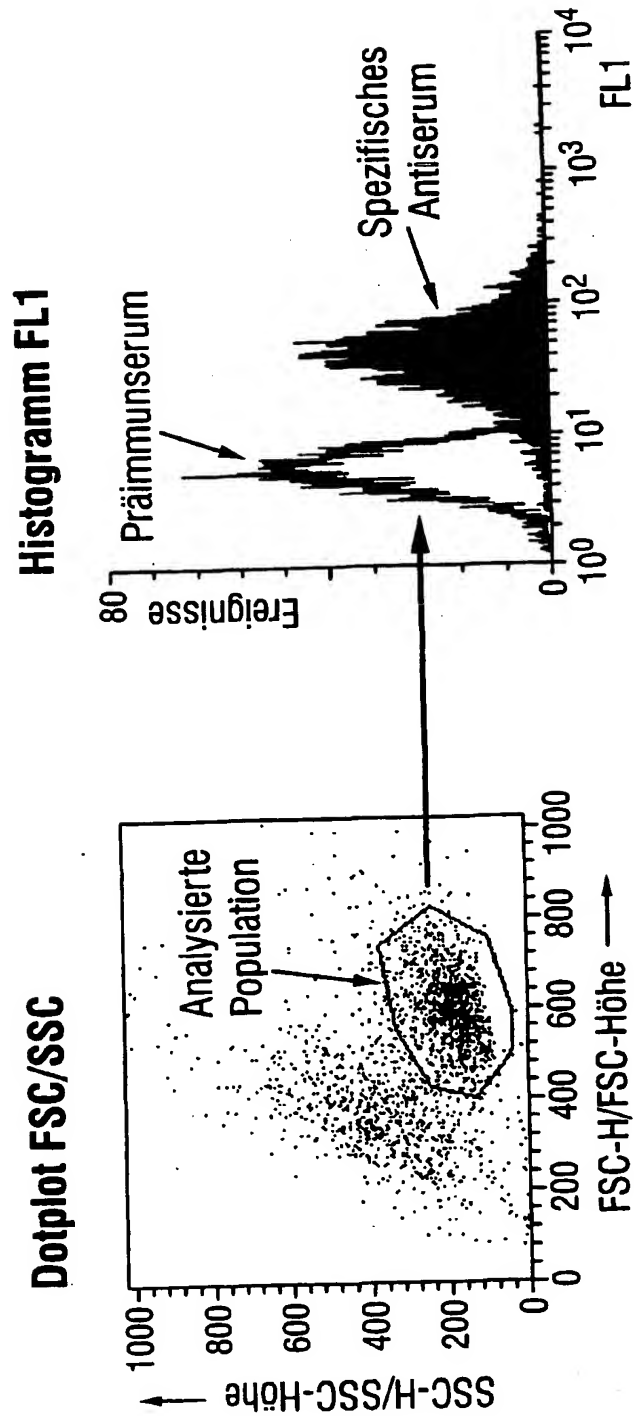


Fig. 4g (LCL EBV-Transformierte B-Zellen)

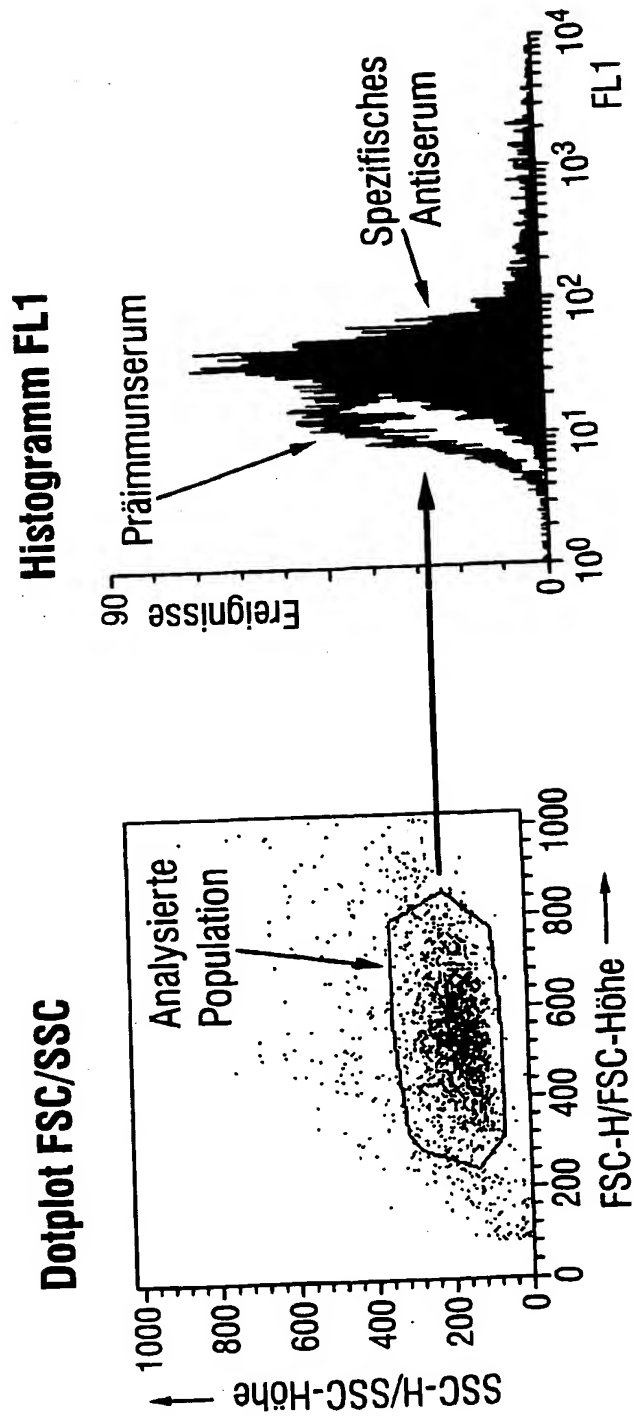


Fig. 4h (Jiyoye)

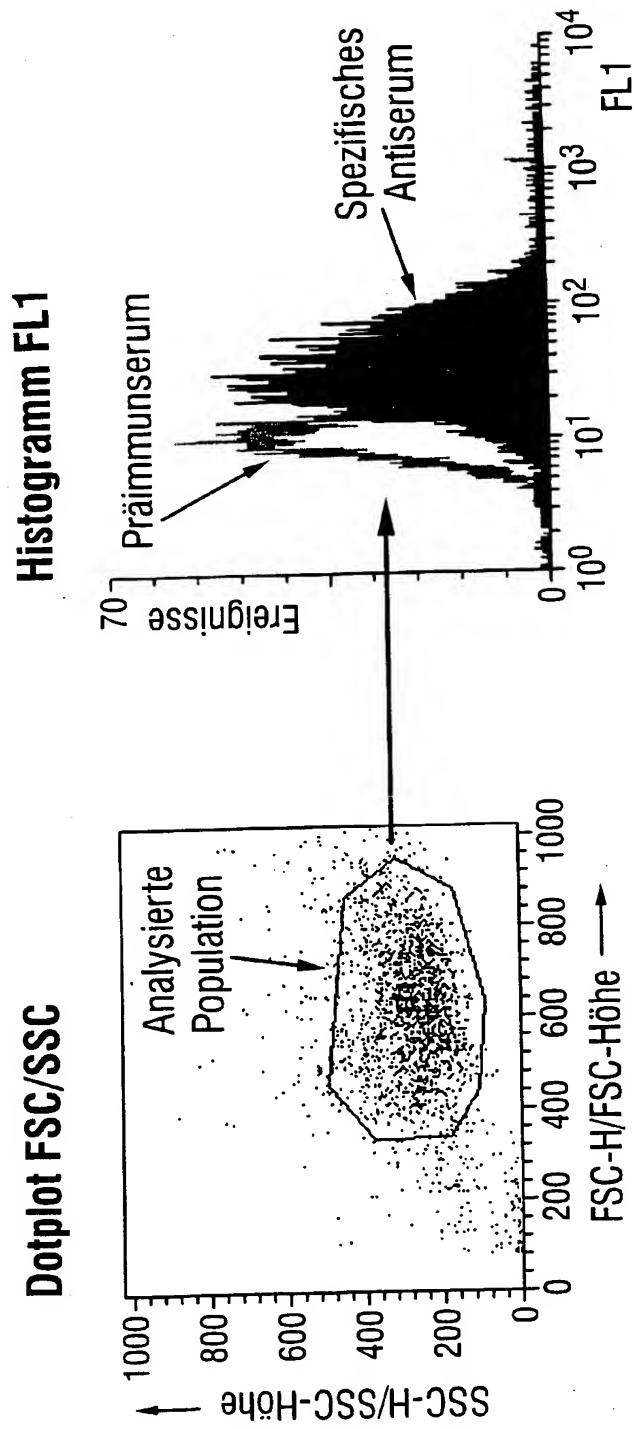


Fig. 4.i (CBL-Mix57)

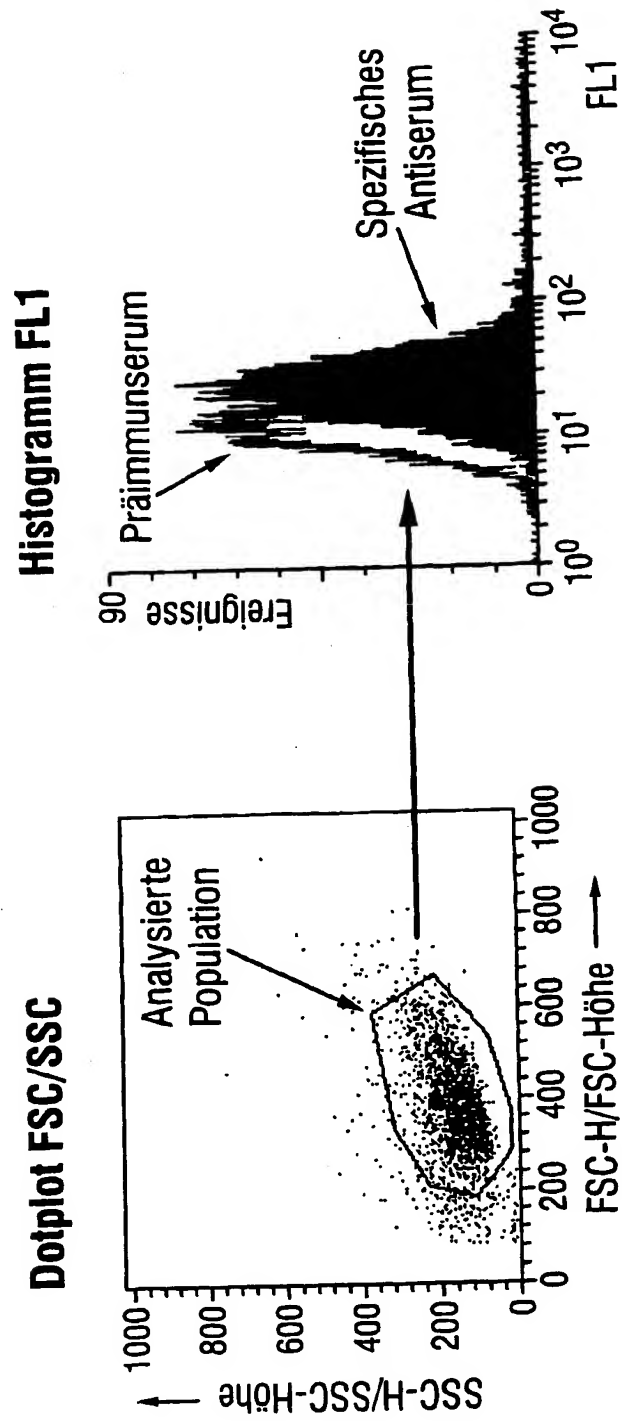
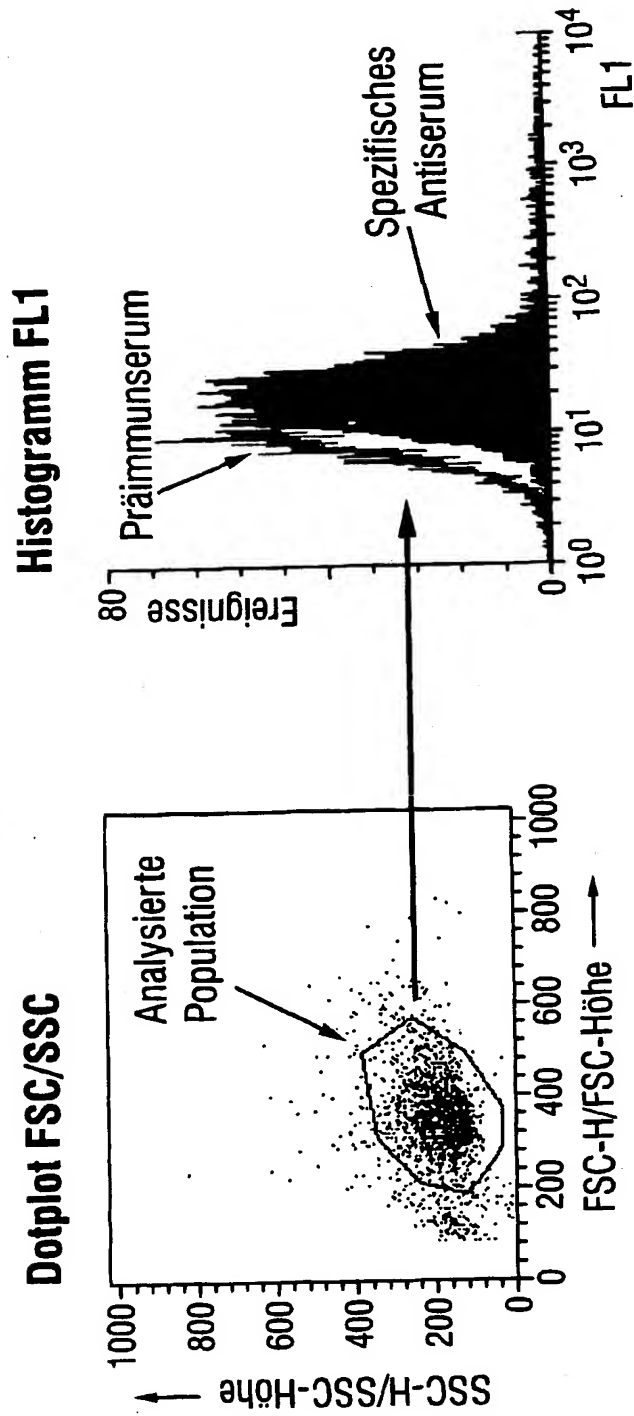
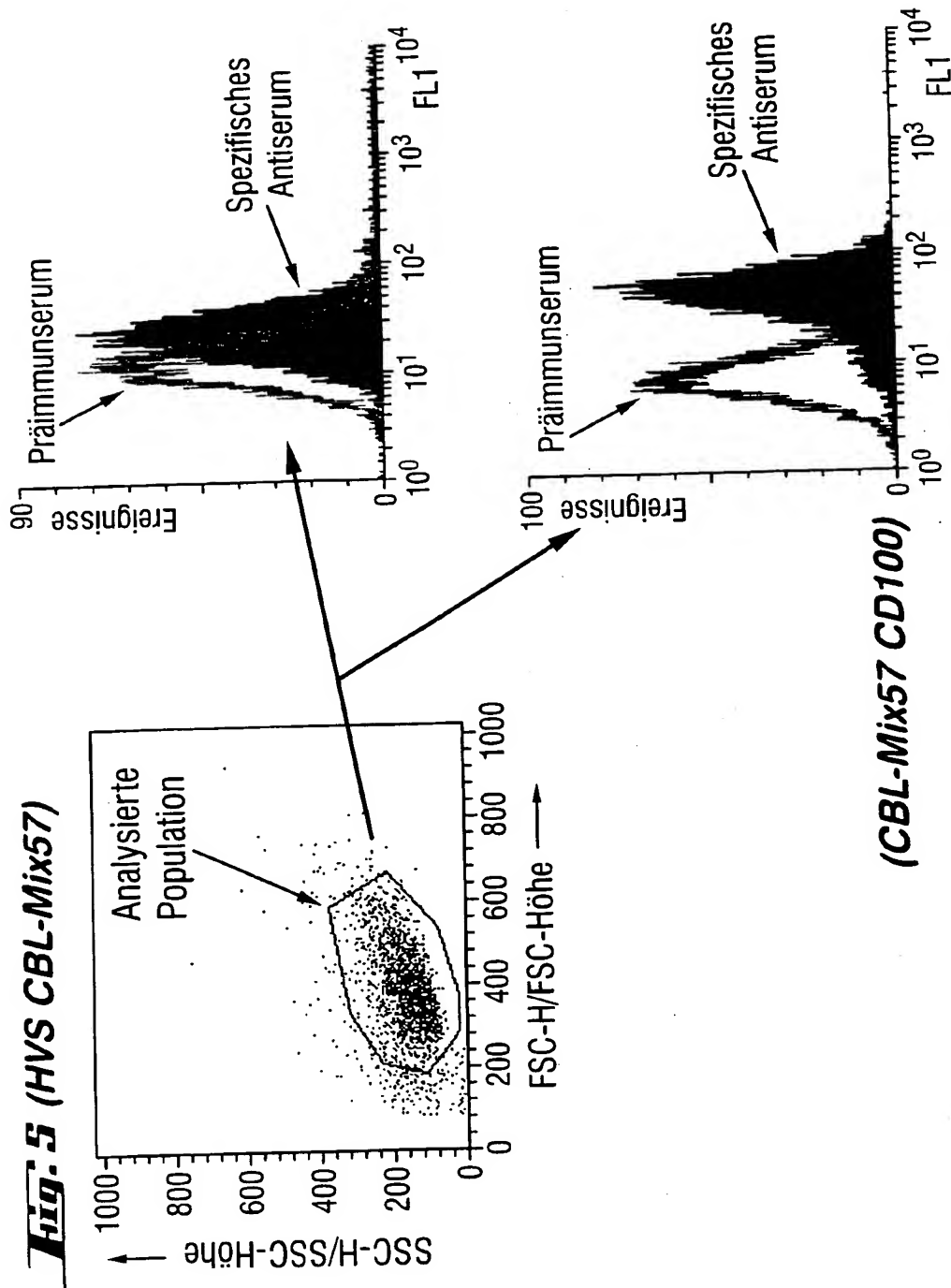


Fig. 4k (CBL-Mix59)





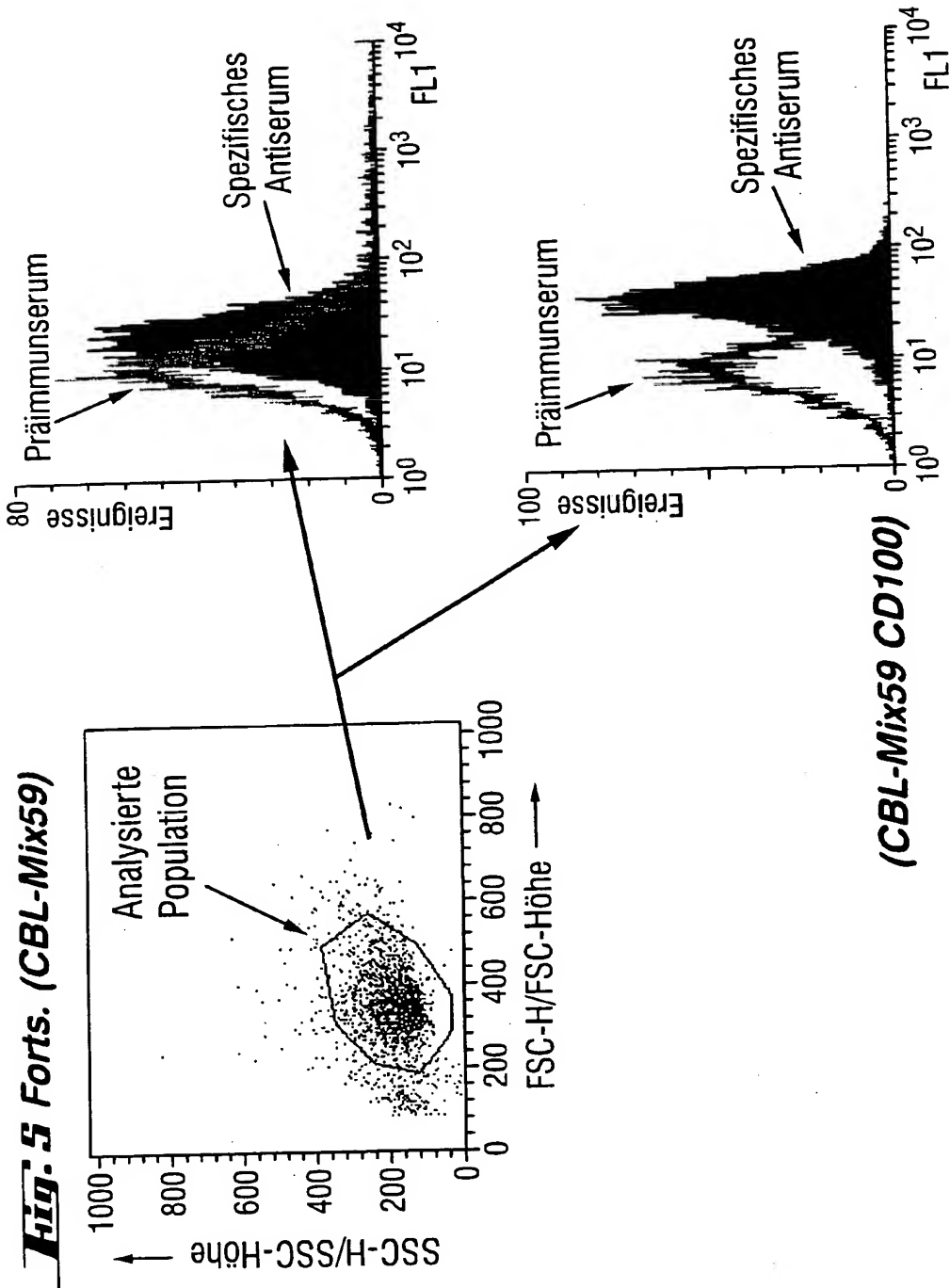


Fig. 6

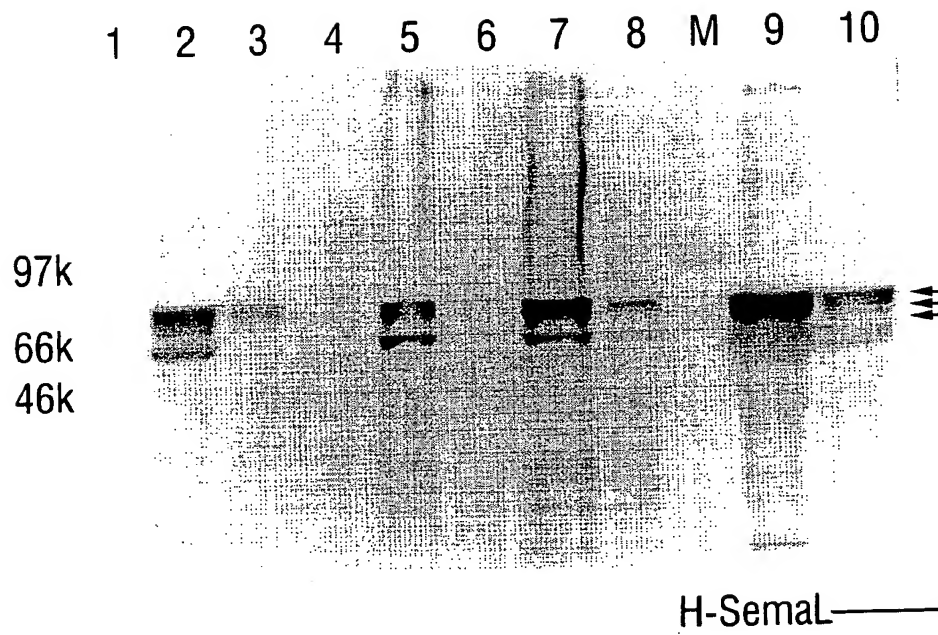
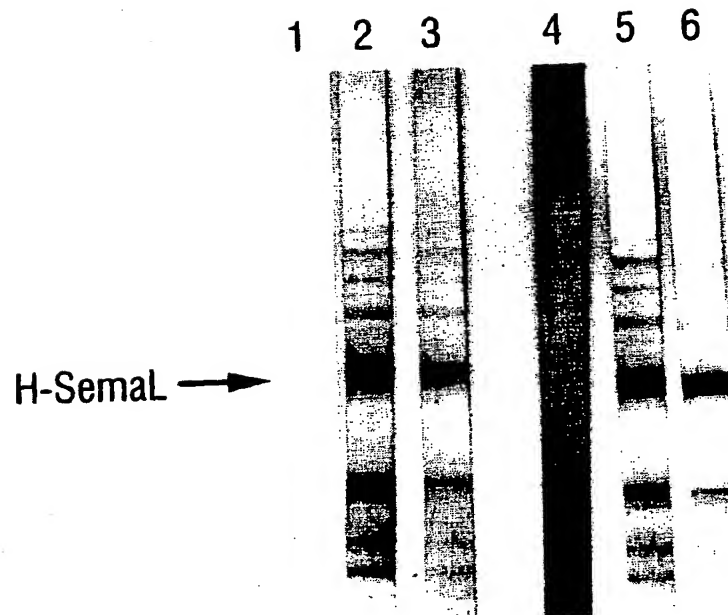


Fig. 1



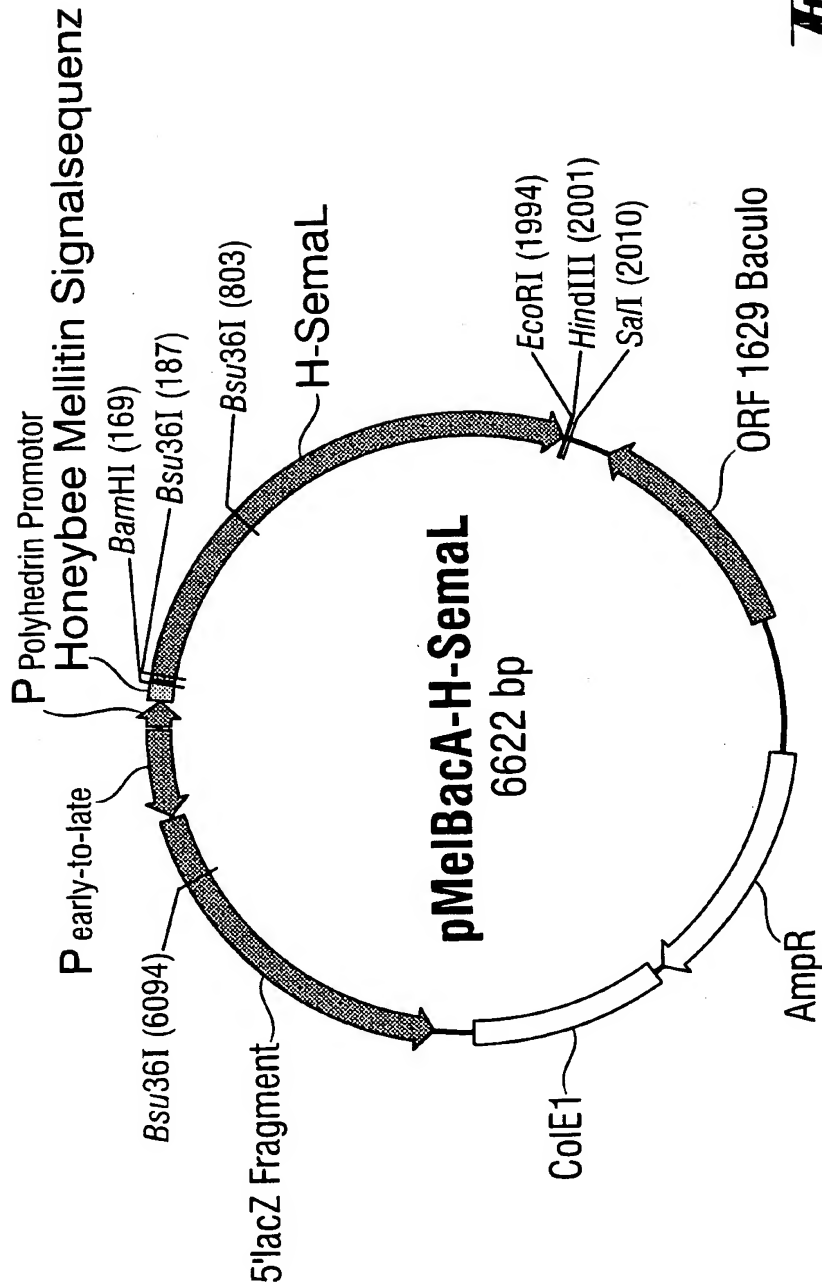


Fig. 8

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 892 047 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
08.03.2000 Patentblatt 2000/10

(51) Int. Cl.7: C12N 15/12, C07K 14/47,
A61K 48/00, G01N 33/50

(43) Veröffentlichungstag A2:
20.01.1999 Patentblatt 1999/03

(21) Anmeldenummer: 98112470.4

(22) Anmeldetag: 06.07.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 09.07.1997 DE 19729211
11.02.1998 DE 19805371

(71) Anmelder:
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• Fleckenstein, Bernhard, Prof. Dr.
91369 Wiesenthau (DE)
• Ensser, Armin, Dr.
90419 Nürnberg (DE)

(54) Humanes und murines Semaphorin L

(57) Humanes Semaphorin L(H-SemaL) und korrespondierende Semaphorine in anderen Spezies.

Gegenstand der Erfindung sind neuen Semaphorine, die sich durch eine besondere Domänenstruktur auszeichnen und deren Derivate, Nukleinsäuren (DNA, RNA, cDNA), die für diese Semaphorine kodieren und deren Derivate sowie die Verwendung derselben.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Semaphorine mit einer neuen, bisher nicht bekannten und nicht zu erwartenden Domänenstruktur, denen eine biochemische Funktion im Immunsystem zukommt (immunmodulierende Semaphorine). Die erfindungsgemäßen Semaphorine werden als Semaphorine vom Typ L (SemaL) bezeichnet. Sie enthalten ein N-terminales Signalpeptid, eine charakteristische Sema-Domäne und im C-terminalen Bereich des Proteins eine Immunglobulin-ähnliche Domäne und eine hydrophobe Domäne, die eine potentielle Transmembrandomäne darstellt.

EP 0 892 047 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 98 11 2470

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,X	ENSSER A ET AL: "Alcephaline herpesvirus type 1 has a semaphorin-like gene" JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY., Bd. 76, 1995, Seiten 1063-1067, XP002113888 SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, READING., GB ISSN: 0022-1317 * Abbildung 2 *	1,3,5,6, 8,11	C12N15/12 C07K14/47 A61K48/00 G01N33/50
D,A	DATABASE EMBL 'Online! Accession Number H03806, 22. Juni 1995 (1995-06-22) HILLIER L ET AL: "yj39f01.r1 Homo sapiens cDNA clone 151129 5' similar to SP:A49069 A49069 COLLAPSIN - ;" XP002125533 * 94% Identität (420 BP) zwischen SEQ ID 1 und H03806 *	5	
A	DATABASE EMBL 'Online! accession number AA260340, 19. März 1997 (1997-03-19) MARRA M ET AL: "va91b02.r1 Soares mouse 3NME12 5 Mus musculus cDNA clone 746763 5' similar to TR:G1000717 G1000717 SIMILAR TO GENBANK ACCESSION NUMBER L26081. ;" XP002125534 * 99.7% Identität (347 BP) zwischen SEQ ID 1 und H03806 *	4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C12N C07K A61K G01N
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
DEN HAAG		10. Januar 2000	
		Prüfer	
		Lejeune, R	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur</p>			
<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.92 (P4/C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 11 2470

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
T	<p>YAMADA A ET AL: "Molecular cloning of a glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CDw108" JOURNAL OF IMMUNOLOGY., Bd. 162, 1. April 1999 (1999-04-01), Seiten 4094-4100, XP002123609 THE WILLIAMS AND WILKINS CO. BALTIMORE., US ISSN: 0022-1767 * 99.8% Identität zwischen SEQ ID 1 und CDW108 (Abbildung 1) * * Seite 4094, Spalte 2, Absatz 2 *</p>	1-3,5-9, 11,12, 18-20	
T	<p>LANGE C ET AL: "New eukaryotic semaphorins with close homology to semaphorins of viruses" GENOMICS, Bd. 51, 1. August 1998 (1998-08-01), Seiten 340-350, XP002113887 SAN DIEGO., US ISSN: 0888-7543 * 99.8% Identität zwischen SEQ ID 1 und H-Sema-L (Abbildung 3) * -& DATABASE EMBL 'Online! Accession Number AF030699, 8. September 1998 (1998-09-08) LANGE C ET AL: "Mus musculus semaphorin L (SemaL) mRNA, partial cds." XP002125537 * M-SemaL ist identisch zu SEQ ID 1 *</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-12,18	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 10. Januar 2000	Prüfer Lejeune, R
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 03.92 (P4C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 11 2470

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.8)
T	XU X ET AL: "Human semaphorin K1 is glycosylphosphatidylinositol-linked and defines a new subfamily of viral-related semaphorins" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY., Bd. 273, Nr. 35, 28. August 1998 (1998-08-28), Seiten 22428-22434, XP002113886 AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD., US ISSN: 0021-9258 * 99.1% Identität zwischen SEQ ID 1 und Sema K1 (Abbildung 1) *	1-3,5-9, 11,12,18	
E	WO 99 45114 A (ZYMOGENETICS INC) 10. September 1999 (1999-09-10) * 99.8% Identität zwischen SEQ ID 1 und SEQ ID 1 von W09945114) * * Beispiel 4 *	1-3,5-9, 11,12, 18-20	
E	WO 99 38885 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 5. August 1999 (1999-08-05) * 99.9% Identität zwischen SEQ ID 1 und SEQ ID 1 von W09938885 *	1-3,5-9, 11,12,18	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
E	WO 99 58676 A (SPRIGGS MELANIE K ;IMMUNEX CORP (US)) 18. November 1999 (1999-11-18) * 99.95% Identität zwischen SEQ ID 1 und SEQ ID 1 von W09958676 *	1-3,5-9, 11,12,18	
-/--			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchanon DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 10. Januar 2000	Prüfer Lejeune, R
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 11 2470

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch
T	DATABASE EMBL 'Online! Accession Number AF176670, 7. September 1999 (1999-09-07) MINE T ET AL: "Mus musculus GPI-anchored membrane protein CDw108 precursor (CDw108) mRNA, complete cds." XP002125535 * 99.8% identität zwischen SEQ ID 2 und AF176670 *	1,3-6,8, 10-12,18
T	DATABASE EMBL 'Online! Accession number ab017532, 15. März 1999 (1999-03-15) TAKAHASHI H ET AL: "Mus musculus mRNA for msemK1p, complete cds." XP002125536 * 99.8% identität zwischen SEQ ID 2 und AB017532 *	1,3-6,8, 10-12,18
		KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG	10. Januar 2000	Lejeune, R
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		

EPO FORM 1503 03 82 (P4C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 11 2470

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

10-01-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9945114	A	10-09-1999	AU 2982799 A	20-09-1999
WO 9938885	A	05-08-1999	KEINE	
WO 9958676	A	18-11-1999	KEINE	

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.